

**Kognitiver, neurologischer und motorischer  
Entwicklungsstand,  
Verhalten und Lebensqualität  
von im Säuglings- und Kleinkindalter  
herztransplantierten Kindern  
im Alter von 5 - 11 Jahren**

**Inauguraldissertation**

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin  
des Fachbereichs Medizin  
der Justus-Liebig-Universität Gießen

vorgelegt von

Matthias Eduard Müller  
aus Neuhof bei Fulda

Gießen 2017

**Aus dem Zentrum für Kinderheilkunde und Jugendmedizin,**

Abteilung für Kinderneurologie und Sozialpädiatrie,  
Leitung Prof. Dr. med. B. A. Neubauer

und

Klinik für Kinderkardiologie und angeborene Herzfehler,  
Leitung Prof. Dr. med. D. Schranz

sowie

**dem Fachbereich 06 – Psychologie und Sportwissenschaft  
der Justus-Liebig-Universität Gießen,**

Differentielle Psychologie und Persönlichkeitsforschung,  
Leitung Prof. Dr. rer. nat. Dr. rer. physiol. J. Hennig

Gutachter: Prof. Dr. A. Hahn

Gutachter: Prof. Dr. H. Akintürk

Tag der Disputation: 23.10.2017

*Für meine Familie:  
Meiner Schwester Daniela,  
meinem Bruder Martin und  
meinen Eltern Eva-Maria und Winfried.*

*Die Starken bedürfen des Arztes nicht, sondern die Kranken.*

*(Matthäus 9,12)*

## **Inhaltsverzeichnis:**

|  |           |
|--|-----------|
| <b>1. Abkürzungsverzeichnis .....</b>  | <b>1</b>  |
| <b>2. Einleitung.....</b>  | <b>3</b>  |
| <b>3. Theoretischer Hintergrund .....</b>  | <b>6</b>  |
| 3.1    Historie und Entwicklung der kindlichen Herztransplantation.....  | 6         |
| 3.2    Indikationen für die Herztransplantation im Kindesalter .....   | 8         |
| 3.3    Morbidität und Mortalität beeinflussende Faktoren bei Herztransplantation<br>im Kindesalter .....                                   | 9         |
| <b>4. Fragestellungen.....</b>   | <b>11</b> |
| <b>5. Patienten und Methoden .....</b>   | <b>12</b> |
| 5.1    Patienten- und Kontrollkollektiv .....  | 12        |
| 5.2    Erfassung medizinischer Risikoindikatoren .....   | 13        |
| 5.3    Untersuchungsablauf .....   | 15        |
| 5.4    Eingesetzte Testverfahren und Fragebögen.....   | 16        |
| 5.4.1 <i>Erfassung des allgemeinen Intelligenzniveaus (CFT 1 / CFT 20-R)</i><br>.....  | 16        |
| 5.4.2 <i>Erfassung des Aufmerksamkeits- und Konzentrationsvermögens<br/>                    (KKA / d2-R) .....</i>                         | 18        |
| 5.4.3 <i>Erfassung motorischer Fähigkeiten (M-ABC-2).....</i>  | 19        |
| 5.4.4 <i>Neurologische Statuserhebung.....</i>   | 20        |
| 5.4.5 <i>Erfassung von Verhaltensmerkmalen (CBCL/4-18) .....</i>   | 21        |
| 5.4.6 <i>Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (SF-36).....</i><br>.....   | 22        |
| 5.4.7 <i>Erfassung der psychischen Belastung der Eltern (BDI-II / BSI).....</i><br>.....   | 23        |
| 5.4.8 <i>Erfassung des sozioökonomischen Status, von Schulform,<br/>                    Fördermaßnahmen und familiärer Situation .....</i> | 25        |
| 5.5    Statistik .....   | 26        |

|   |           |
|---|-----------|
| <b>6. Ergebnisse.....</b>   | <b>31</b> |
| 6.1 Kollektiv herztransplantierter Kinder .....   | 31        |
| 6.1.1 Allgemeines.....  | 31        |
| 6.1.2 Variablen mit möglichem Einfluss auf Kognition, Motorik, Verhalten<br>und Lebensqualität von herztransplantierten Kindern ..... | 33        |
| 6.1.3 Erfassung des Intelligenzniveaus .....  | 37        |
| 6.1.4 Erfassung des Aufmerksamkeits- und Konzentrationsvermögens ..<br>.....  | 37        |
| 6.1.5 Erfassung des motorischen Status .....  | 37        |
| 6.1.6 Erfassung des neurologischen Status.....  | 38        |
| 6.1.7 Erfassung von Verhaltensmerkmalen .....   | 38        |
| 6.1.8 Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität.....  | 40        |
| 6.1.9 Erfassung der psychischen Belastung der Eltern.....   | 41        |
| 6.1.10 Erfassung des sozioökonomischen Status.....  | 41        |
| 6.1.11 Beschulung und Fördermaßnahmen der herztransplantierten<br>Kinder und Vergleich mit den Testergebnissen.....                   | 42        |
| 6.2 Vergleichskollektiv.....  | 44        |
| 6.3 Vergleich von Patienten- und Vergleichskollektiv .....  | 45        |
| 6.4 Detektion von Risikoindikatoren .....   | 49        |
| 6.4.1 Analyse der Risikoindikatoren I – Einzeluntersuchung.....   | 49        |
| 6.4.2 Analyse der Risikoindikatoren II – Dichotomisierung des Kollektivs<br>herztransplantierter Kinder am $IQ \leq 85$ .....         | 50        |
| 6.4.3 Analyse der Risikoindikatoren III – Berechnung eines Risikoindex .<br>.....   | 52        |
| 6.4.4 Analyse der Risikoindikatoren – Zusammenfassung der<br>Ergebnisse.....  | 54        |
| <b>7. Diskussion.....</b>   | <b>56</b> |
| <b>8. Schlussfolgerung und Ausblick.....</b>  | <b>78</b> |

|   |            |
|---|------------|
| <b>9. Zusammenfassung.....</b>  | <b>79</b>  |
| 9.1 in deutscher Sprache .....  | 79         |
| 9.2 in englischer Sprache.....  | 81         |
| <b>10. Literaturverzeichnis .....</b>   | <b>83</b>  |
| <b>11. Abbildungs- / Tabellenverzeichnis.....</b>   | <b>104</b> |
| <b>12. Ehrenwörtliche Erklärung zur Dissertation .....</b>  | <b>106</b> |
| <b>13. Danksagung.....</b>  | <b>107</b> |
| <b>14. Anhang.....</b>  | <b>109</b> |
| A) Einwilligungserklärung der Eltern .....  | 109        |
| B) Testaufbauten und exemplarische Aufgaben .....   | 115        |
| C) Aufbau und exemplarischer Ausschnitt der Elternfragebögen .....                                    | 122        |
| D) Testpsychologische Diagnostik und Fragebögen der gesunden, nicht-herztransplantierten Kinder ..... | 127        |
| E) Vorlage zur Ergebnismitteilung an die Kinder und Eltern.....                                       | 129        |

## 1. Abkürzungsverzeichnis

|                  |  |
|------------------|--|
| <b>APGAR</b>     | Punkteschema zur Beurteilung eines Neugeborenen (Akronym)  |
| <b>BDI-II</b>    | Beck Depression Inventory-II (Elternfragebogen)  |
| <b>BSI</b>       | Brief Symptom Inventory (Elternfragebogen)   |
| <b>CBCL/4-18</b> | Childhood Behavior Checklist 4-18 (Elternfragebogen)   |
| <b>CFT 1</b>     | Culture Fair Intelligence – Scale 1 (Intelligenztest)  |
| <b>CFT 20-R</b>  | Culture Fair Intelligence Test 20 Revision (Intelligenztest)   |
| <b>CHD</b>       | Angeborener Herzfehler (congenital heart defect)   |
| <b>CM</b>        | Kardiomyopathie  |
| <b>CMV</b>       | Zytomegalievirus   |
| <b>CPB</b>       | Kardiopulmonaler Bypass (cardiopulmonary bypass)   |
| <b>d2-R</b>      | Test d2-Revision (Aufmerksamkeits-Belastungstest)  |
| <b>DHCA</b>      | Tief hypothermer Kreislaufstillstand<br>(deep hypothermic circulatory arrest)                        |
| <b>DSC</b>       | Verzögerter Thoraxverschluss (delayed sternal closure)   |
| <b>ECMO</b>      | Extrakorporale Membranoxygenierung<br>(extracorporeal membrane oxygenation)                          |
| <b>HLHS</b>      | Hypoplastisches Linksherzsyndrom   |
| <b>HLM</b>       | Herz-Lungen-Maschine   |
| <b>HT</b>        | Hypothermiezeit  |
| <b>HTx</b>       | Herztransplantation  |
| <b>ICD-10</b>    | International Statistical Classification of Diseases and<br>Related Health Problems – 10             |
| <b>IQ</b>        | Intelligenzquotient  |
| <b>KKA</b>       | Kaseler-Konzentrations-Aufgabe (Aufmerksamkeitstest)   |
| <b>M-ABC-2</b>   | Movement Assessment Battery for Children –<br>Second Edition (Motoriktest)                           |
| <b>MCS</b>       | Mechanisches Unterstützungssystem<br>(mechanical circulatory support)                                |
| <b>n. s.</b>     | Nicht signifikant  |
| <b>PR</b>        | Prozentrang  |
| <b>PTLD</b>      | Posttransplantations-Lymphoproliferative Erkrankung<br>(post transplant lymphoproliferative disease) |
| <b>SD</b>        | Standardabweichung   |
| <b>SES</b>       | Sozioökonomischer Status (socio-economic status)   |

|                  |   |
|------------------|---|
| <b>SF-36</b>     | Short-Form36-Health Survey (Elternfragebogen)                               |
| <b>S/E-Ratio</b> | Spender-Empfänger-Verhältnis, bezogen auf das Gewicht                       |
| <b>TGA</b>       | Transposition der großen Arterien   |
| <b>TSP</b>       | Total Support Time<br>(kardiopulmonale Bypasszeit CPB + Hypothermiezeit HT) |
| <b>TVP</b>       | Transplantatvaskulopathie   |
| <b>VAD</b>       | Herzunterstützungssystem (ventricular assist device)                        |



## **2. Einleitung**

Die Kinderkardiologie umfasst die Diagnostik und Behandlung von angeborenen und erworbenen Herzerkrankungen bei Kindern. Dieser Teilbereich der Pädiatrie hat sich in den letzten Jahrzehnten zu einem immer weiter spezialisierten Fachgebiet entwickelt (1–3). Dabei ist die Herztransplantation bei Säuglingen und Kleinkindern seit der ersten erfolgreichen Übertragung eines Herzens im Säuglingsalter 1984 durch Cooley und im Neugeborenenalter 1985 durch Bailey (3; 4) zur Behandlungsmethode der Wahl für Kinder mit terminaler Herzinsuffizienz geworden (1; 5–10).

Durch Fortschritte sowohl vor, während als auch nach Herztransplantation (HTx) – wie dem Einsatz herzunterstützender Systeme, Optimierung des Spender-Managements, exakter Definition der Indikationen, Verbesserung chirurgischer Techniken, Minimierung postoperativer Komplikationen, Einsatz neuer immunsuppressiver Medikamente und Reduktion von Transplantatvaskulopathien (7–9; 11–19) – betragen die 1- und 5-Jahres-Überlebensraten mittlerweile 80-90 % (1; 7; 18; 20; 21) und die 10-Jahres-Überlebensraten 70-80 % (22; 23); wobei am Kinderherzzentrum Gießen die Kinder mit Herztransplantation nach 2000 eine durchschnittliche 10-Jahres-Überlebensrate von über 90 % aufweisen. So ist die kindliche Herztransplantation nicht mehr eine „Verzweiflungstat“ (24), sondern hat sich als eine Therapieoption etabliert, mit welcher immer mehr herzkrankte Kinder das Erwachsenenalter erreichen können (8; 25). Trotz dieser vielversprechenden kurz- und mittelfristigen Prognosen bleibt das Langzeitüberleben aufgrund drohender chronischer Abstoßung des Herzens und der Nebenwirkungen der immunsuppressiven Therapie problematisch (1; 3; 8; 20; 22; 23; 25; 26).

Insgesamt wurden weltweit bisher über 110.000 Herztransplantationen (27) durchgeführt, ungefähr 10 – 15 % hiervon betreffen Kinder. Davon ist wiederum jedes vierte Kind ein Säugling (12). Circa 400 bis 600 Kinder und Jugendliche erhalten pro Jahr ein neues Herz (1; 8).

Nach den Erfolgen der Arbeitsgruppe um Bailey wurde bereits Mitte 1988 das Programm „Herztransplantationen im Kindesalter“ mit besonderem Schwerpunkt für Neugeborene und Säuglinge an der Justus-Liebig-Universität Gießen etabliert (28). Das erste kindliche Herz wurde im Juni 1988 transplantiert; Empfänger war ein zwei Jahre alter Patient mit angeborenem komplexen Herzfehler (23; 29; 30). Häufigste Indikation zur Transplantation im Säuglingsalter ist das Hypoplastische Linksherzsyndrom (HLHS), während es bei älteren Kindern eine dilatative Kardiomyopathie (DCM) ist (1; 8; 12; 26). In Gießen wurden bis einschließlich 2015

insgesamt 207 Kinderherztransplantationen durchgeführt. Dies entspricht einem jährlichen Durchschnitt von über 7 Transplantationen (Maximum 15, Minimum 2). Der Säuglingsanteil dabei betrug 42,5 % (entsprechend 88 Säuglingen).

Mit verbessertem Langzeitüberleben rücken die weitere Entwicklung, Lebensqualität und die Verringerung der Morbidität herztransplantierter Patienten in den Mittelpunkt des wissenschaftlichen und klinischen Interesses. Untersuchungen von im Erwachsenenalter herztransplantierten Patienten haben gezeigt, dass bei einem relevanten Anteil (14 – 23 %) neurologische Komplikationen auftreten, die zwar nicht die Mortalität beeinflussen, jedoch wesentlich zur Morbidität beitragen (31; 32). Aufgrund unterschiedlicher Ätiologie und noch nicht abgeschlossener Hirnreifung müssen in den ersten Lebensjahren herztransplantierte Kinder jedoch gesondert betrachtet werden (33–35). Diese Patienten haben ein besonders hohes Risiko neurologische, kognitive und psychosoziale Folgeschäden zu erleiden (36–38).

Schon seit den 1980er Jahren wurde die neurokognitive Entwicklung herzkranker Kinder erforscht. So haben eine Vielzahl von Studien bei Kindern mit angeborenem Herzfehler (CHD), die operativ korrigiert wurden, sowie eine geringere Anzahl von Untersuchungen bei herztransplantierten Kindern (33; 34; 37–72) – abhängig von der Schwere des Herzfehlers, dem Alter bei Nachuntersuchung und den eingesetzten Testverfahren – in unterschiedlichem Ausmaß verminderte bis im unteren durchschnittlichen Bereich liegende Entwicklungs- bzw. Intelligenzquotienten sowie kognitive, neurologische und motorische Defizite, Störungen der Koordination und der Sprachentwicklung, Aufmerksamkeitsprobleme und Verhaltensauffälligkeiten in unterschiedlicher Ausprägung ergeben. Diese zeigen sich häufig jedoch erst im späteren Vorschul- oder Grundschulalter (37). Hierbei muss bedacht werden, dass ältere Studien zu diesem Thema möglicherweise ein schlechteres und nicht mehr aktuelles Bild vom motorischen und neurokognitiven Status sowie der Konzentrationsfähigkeit herztransplantierter Kinder zeichnen, da Fortschritte im prä-, peri- und postoperativen Management nicht nur das Langzeitüberleben, sondern auch das neurokognitive und motorische Outcome günstig beeinflusst haben können (8; 33; 56–58; 73–75).

Mahle et al. (60) konnten bei Nachuntersuchung von Kindern mit HLHS, die palliativ operiert wurden, zeigen, dass diese in einem erheblichen Prozentsatz neurokognitive Defizite wie Aufmerksamkeitsstörungen, Hyperaktivität und unterdurchschnittliche Intelligenz (in 18 % mit einem Intelligenzquotient (IQ) im Bereich einer mentalen Retardierung) aufwiesen. Patienten mit komplexen angeborenen Herzfehlern und klinisch reduziertem Zustand benötigen medizinische Unterstützung, was oft einen

langen stationären Aufenthalt bedeutet. Die Herztransplantation bei Kindern stellt eine ähnliche Situation mit vergleichbarem Risikoprofil dar: Chronische Hypoxämien, vor der Verpflanzung des Organs notwendige Operationen mit Einsatz einer extrakorporalen Zirkulation, intermittierende und akute klinische Verschlechterungen sowie Notwendigkeit der Betreuung auf einer Intensivstation sind weitere Indikatoren, die die motorische und kognitive Entwicklung beeinträchtigen können (39; 40; 44; 46; 66; 69; 76; 77). Neben diesen prä- und perioperativen Risikoindikatoren sind herztransplantierte Kinder auch postoperativen Risiken wie z.B. akuten Abstoßungsreaktionen und Neurotoxizität durch Immunsuppressiva ausgesetzt (1; 8; 37; 42; 44; 61; 78; 79). Welche der genannten Risikoindikatoren tatsächlich Einfluss auf die neurologisch-kognitive Entwicklung von im Säuglings- oder frühen Kleinkindalter herztransplantierten Kindern haben, ist bisher nur wenig untersucht (36; 46; 59; 69).

Zudem liegen bisher keine Studien vor, die an einem größeren Patientenkollektiv und in einem Alter, in dem valide Testverfahren angewandt werden können, umfassend den kognitiven, neurologischen, motorischen und psychosozialen Status sowie die gesundheitsbezogene Lebensqualität von im Säuglings- und Kleinkindalter herztransplantierten Kindern untersucht und die erhobenen Befunde mit denen einer gesunden Kontrollgruppe verglichen haben. Solche Daten wären jedoch wichtig, um Eltern möglichst umfassend über Risiken und mögliche Folgen der HTx ihres Kindes beraten zu können und gegebenenfalls frühzeitig neurokognitive, motorische und verhaltensspezifische Defizite durch gezielte Fördermaßnahmen auszugleichen (80). Zudem wäre es sinnvoll zu wissen, welche prä-, peri- und postoperativen Risikoindikatoren in einem kausalen Zusammenhang mit möglichen Entwicklungsproblemen dieser Kinder stehen. In dieser Arbeit wurden daher 28 Kinder mittels standardisierter testpsychologischer Methoden und Fragebögen im Alter von 5 – 11 Jahren nachuntersucht, die im Zeitraum von September 2001 bis Februar 2007 herztransplantiert wurden. Die erhobenen Befunde wurden mit denen einer gesunden Kontrollgruppe verglichen. Darüber hinaus wurde das Ausmaß der elterlichen Belastung durch die Herztransplantation und ihre Folgen erfasst.

### **3. Theoretischer Hintergrund**

#### **3.1 Historie und Entwicklung der kindlichen Herztransplantation**

In den 60er Jahren transplantierten die Chirurgen Lower und Shumway erstmals orthotop erfolgreich Hundeherzen (81; 82). Die schon damals angewandte biatriale OP-Technik mit Beibehaltung der Hinterwände des rechten und linken Vorhofs nach Explantation des Herzens und Anastomisierung mit dem Spenderherzen wird bis heute nahezu unverändert durchgeführt (1; 83). Es wurde lediglich durch Weiterentwicklungen der bicavalen und totalen Technik versucht, die normale kardiale Anatomie und Physiologie besser zu imitieren und so das postoperative Outcome zu verbessern (84; 85).

Eingeleitet wurde die Ära der Herztransplantation am 03. Dezember 1967 durch Barnard in Kapstadt, Südafrika (8; 82; 86). Schon drei Tage später führten Kantrowitz und sein Team die weltweit erste Kinderherztransplantation in New York durch (3; 87; 88). In Deutschland erfolgte die erste Herztransplantation am 13. Februar 1969 durch Sebening und sein Team in München (83; 89). Bis zu diesem Zeitpunkt wurden weltweit schon ca. 100 Herzen verpflanzt. Die Langzeitergebnisse mit durchschnittlichen Überlebenszeiten von unter einem Monat dämpften jedoch den anfänglichen Enthusiasmus über die ersten erfolgreichen Übertragungen. Vor allem eine adäquate Kontrolle des Immunsystems, ein standardisiertes Vorgehen hinsichtlich der Bestimmung des Hirntodes sowie ein frühzeitiges Erkennen und Therapieren von Abstoßungsreaktionen erwies sich als schwierig. Die resultierenden geringen Überlebensraten mit alarmierend hohen perioperativen Mortalitätsraten von 25 – 60 % hatten so zunächst einen Rückgang der Transplantationshäufigkeit zur Folge (13; 81; 88; 90).

Die erste Endomyokardbiopsie 1973 durch Caves und die Entdeckung des Calcineurin-Inhibitors Cyclosporin 1976 durch Borel sowie dessen klinische Einführung 1981 waren Meilensteine mit großer klinischer Konsequenz (1; 28; 82; 83; 91), sodass parallel mit der Etablierung von Hirntodkriterien und einem verbesserten Spender-Management (88) Herztransplantationen wieder in den Mittelpunkt des klinischen und wissenschaftlichen Interesses rückten (90).

Im Herbst 1984 transplantierte Bailey am Loma Linda Hospital in Kalifornien erfolgreich das Herz eines Pavians in ein 12 Tage altes Baby (Überlebenszeit von 20 Tagen, „Baby Fae“) (3; 82). Die erste erfolgreiche Säuglingstransplantation mit einem

Überleben von 13 Jahren fand durch Cooley im gleichen Jahr statt. Ein Jahr später (1985) schloss sich die erste erfolgreiche Transplantation bei einem Neugeborenen, einem 4 Tage alten Baby mit HLHS, an (3). 2011 wurde von dem bis dato 25-jährigen Überleben des Patienten berichtet (82).

Mit Anstieg der Zahl kindlicher Herztransplantationen verlängerte sich jedoch besonders bei Säuglingen und Kleinkindern auch die Wartezeit auf ein Organ. So kam es in Gießen zu einer Verdopplung der mittleren Wartezeit von 54 Tagen im Zeitraum 1988 – 1999 auf 110 Tage von 2000 – 2010 (23). Ein entscheidender Fortschritt zur Überbrückung des Wartens war die Entwicklung mechanischer Unterstützungssysteme („Ventricular Assist Device“ [VAD]) für alle Altersgruppen, deren Nutzung in den letzten Jahren stetig zugenommen hat (8; 9; 12; 15; 92). So kam im Jahr 2012 bei 29 % der weltweit dokumentierten HTx-Kinder ein solches System zum Einsatz (8). Kinder und Jugendliche mit mechanischen Unterstützungssystemen können Wartezeiten von mehr als einem Jahr bis zur Transplantation überleben (9). So berichteten Hetzer et al. (93) in einem Fall sogar von einer Überbrückung von 841 Tagen bei einem Kind mit HLHS und von 547 Tagen bei einem Kind mit Kardiomyopathie. Neurologische Komplikationen stellen die Haupttodesursache während der Überbrückungszeit dar. Zudem haben solche Patienten ein erhöhtes Risiko für ischämische Schädigungen des Gehirns und neurologische Beeinträchtigungen (16; 94; 95).

Mit der Einführung weiterer Medikamente wie dem Calcineurin-Inhibitor Tacrolimus 1993, dem Antimetaboliten Mycophenolat, dem Interleukin-2-Rezeptor-Antikörper und den mTOR-Inhibitoren Sirolimus und Everolimus (2000) stehen mittlerweile Immunsuppressiva mit geringerem Nebenwirkungsspektrum und teils antineoplastischer und nierenprotektiver Wirkung zur Verfügung (6; 8; 12; 19; 96). Bei den beiden letztgenannten Medikamenten kann zudem auch von einer günstigen Beeinflussung der Transplantatvaskulopathie ausgegangen werden (12; 23).

In der Regel wird blutgruppenkompatibel transplantiert. Jedoch sind bei Kindern unterhalb eines Jahres mittlerweile auch AB0-inkompatible Herzen erfolgreich übertragen worden, da die Antikörper gegen die Blutgruppenmerkmale in diesem Alter noch nicht so stark ausgeprägt sind bzw. die Ausbildung der Antigene erst im Alter von 6 – 8 Monaten beginnt (1; 12; 23). Insgesamt werden im Raum von Eurotransplant mittlerweile AB0-inkompatible Übertragungen eines Herzens in 40 % der Fälle bei Kindern < 6 Monaten durchgeführt (18).

### **3.2 Indikationen für die Herztransplantation im Kindesalter**

Die beiden wichtigsten Indikationen für eine Herztransplantation im Kindesalter sind schwerwiegende angeborene Herzfehler (CHD) und Kardiomyopathien (8; 10; 23; 97). Dabei überwiegen die angeborenen Herzfehler, insbesondere das HLHS, im Säuglings- und Kleinkindalter, während bei den älteren Kindern zumeist eine Kardiomyopathie der Grund für die Transplantation ist (1; 8; 12; 23).

In den letzten 15 Jahren hat sich jedoch die Indikationsstellung zur Herztransplantation verschoben (3; 10; 12; 14; 23; 88). So werden immer mehr Kinder auch in jüngeren Lebensjahren nicht aufgrund eines angeborenen Herzfehlers, sondern wegen einer Kardiomyopathie transplantiert (18). Dies ist besonders durch optimierte Operationstechniken zu erklären, mit welchen schwere angeborene Herzfehler palliativ therapiert werden können. Insbesondere beim HLHS haben sich die Ergebnisse solcher Operationen seit Mitte der 90er Jahre deutlich verbessert, sodass hier durch eine rekonstruktive Technik in Form des 3-stufigen Norwood-Verfahrens eine Stabilisierung der erkrankten Kinder möglich ist. Aufgrund der limitierten Spenderverfügbarkeit wird die Norwood-Prozedur vorrangig bei Kindern mit komplexen univentrikulären Herzerkrankungen angewandt (3; 12; 14; 60; 82; 88). In Gießen findet seit 1998 ein modifiziertes Verfahren – die „Giessener Hybrid Strategie“ – bei HLHS-Patienten Anwendung. Hierbei kann auf den Einsatz einer Herz-Lungen-Maschine (HLM) verzichtet werden (23; 98; 99). Die 15-Jahres-Überlebensrate wird dabei mit 77 % beziffert (100).

Problematisch ist, dass viele der palliativ operierten Kinder eine zunehmende Herzinsuffizienz im späten Kindes- und jungen Erwachsenenalter entwickeln, die dann doch eine Herztransplantation nötig macht (2; 10; 14; 88; 101). Voeller et al. berichten sogar, dass im Zeitraum von 2002 – 2010 eine gescheiterte Single-Ventricle-Palliation in ihrer Kohorte die häufigste Transplantationsindikation war und benennen diese Kinder als „Hoch-Risiko-Gruppe“ mit dem schlechtesten Outcome nach Transplantation (10). Sie hinterfragen daher das aktuelle Vorgehen mit Einsatz palliativer Operationstechniken im Neugeborenen- und Säuglingsalter. Ebenso berichteten Goldberg et al. einen Anteil von 10 – 20 % der CHD-Patienten, bei denen im späteren Lebensalter doch noch eine Herz- oder Herz-Lungen-Transplantation erforderlich wurde (2).

### **3.3 Morbidität und Mortalität beeinflussende Faktoren bei Herztransplantation im Kindesalter**

Faktoren, die die Morbidität und Mortalität sowie die neurologische und kognitive Entwicklung und damit auch das Verhalten und die Lebensqualität herztransplantierter Kinder negativ beeinflussen können, sind vielfältig. Es können prä-, peri- und postoperativ wirksame Indikatoren unterschieden werden.

Ein wichtiger präoperativer Risikoindikator ist die chronische Hypoxämie mit Sauerstoffsättigungswerten  $< 85\%$ . Die nicht optimale Versorgung des Gehirns mit Sauerstoff ist insbesondere in den ersten Lebensjahren problematisch, da Hirnwachstum und Reifung gerade in diesem Zeitraum stattfinden (35; 76). Kinder mit angeborenem Herzfehler zeigen zudem gehäuft assoziierte Anomalien des zentralen Nervensystems wie Balkenagenesie oder andere genetisch bedingte Malformationen (102). Daneben haben Studien zeigen können, dass ein schwerer Herzfehler durch veränderte Hämodynamik bereits sehr früh zu eingeschränktem Hirnwachstum, Embolien zerebraler Gefäße und zerebrovaskulärer Thrombosierung führen kann (103). Ein sich im Rahmen der Herzinsuffizienz einstellendes sog. „Low-Cardiac-Output“, das heißt eine verminderte Auswurfleistung des Herzens, führt zu einer chronischen Minderversorgung des gesamten Körpers und damit auch des Gehirns mit Blut und Sauerstoff (42; 104; 105). Des Weiteren kann es zu akuten Verschlechterungen der Herzfunktion mit Herzkreislaufstillstand und notwendiger Reanimation im Sinne einer akuten kardialen Dekompensation kommen (104–106). Dies kann zu einer schweren und akuten zerebralen Minderversorgung und dadurch zu neurologischen und kognitiven Schädigungen führen.

Ein wichtiger perioperativer Indikator ist die Notwendigkeit einer extrakorporalen Zirkulation. Damit assoziierte Variablen sind Dauer der kardiopulmonalen Bypasszeit sowie des hypothermen Kreislaufstillstandes. Untersuchungen von Kindern mit HLHS und Transposition der großen Arterien haben gezeigt, dass eine längere kardiopulmonale Bypasszeit mit einem schlechteren neurokognitiven Outcome vergesellschaftet ist (60; 107).

Postoperativ, das heißt im zeitlichen Verlauf nach der Transplantation, sind verschiedene Faktoren für Morbidität und Mortalität der Kinder verantwortlich (9), wobei die Mortalität im ersten Jahr nach Transplantation am höchsten ist und danach stetig abnimmt (8): Akute Abstoßungsreaktionen erleiden rund 65 % der Patienten. Davon treten 75 % im ersten Jahr nach HTx auf. Bei 33 % der Patienten kommt es wiederholt zur Abstoßung des neuen Organs (23).

Die Transplantatvaskulopathie (TVP) ist eine chronische Abstoßungsreaktion, bei welcher es zu einer diffusen Veränderung der Intima mit Proliferation glatter Muskelzellen und Verschluss insbesondere der Endäste der Koronargefäße kommt (1; 20; 23). Im Langzeitverlauf (> 10 Jahre) ist dies mit über 25 % die Haupttodesursache herztransplanterter Kinder (3; 8; 12; 23; 97; 108).

Ein Transplantatversagen stellt im ersten Jahr nach HTx mit 26,6 % die häufigste Todesursache dar (8). Infektionen mit Bakterien, Viren (insbesondere durch das Zytomegalievirus [CMV] und Epstein-Barr-Virus [EBV]) und auch Pilzen gehören ebenfalls zu den häufigen Todesursachen im ersten Jahr nach Transplantation (1).

Die sogenannte Lymphoproliferative Erkrankung nach Transplantation (Posttransplant Lymphoproliferative Disease, PTLD) bzw. andere Tumoren treten bei ungefähr 10-20 % der Kinder auf. Am häufigsten sind Lymphome (20; 23). Nach Angaben der Internationalen Gesellschaft für Herz- und Lungentransplantation (The International Society for Heart and Lung Transplantation, ISHLT) beträgt die Inzidenz 17 % nach 15 Jahren (8).

Nach Herztransplantationen ist eine lebenslange Immunsuppression notwendig (1; 9; 20). Zumeist werden ein Calcineurininhibitor (insbesondere Tacrolimus), ein Proliferationshemmer (Mycophenolat, Azathioprin) und / oder ein Kortikosteroid kombiniert (8; 97). Zu beachten sind dabei Unterschiede in der Resorption und Metabolisierung der Medikamente bei Kindern, sodass häufigere Kontrollen des Blutspiegels notwendig sind. Eine chronische Niereninsuffizienz und eine arterielle Hypertonie können als medikamentöse Nebenwirkung von Calcineurininhibitoren und Steroiden auftreten (1; 20). Ein arterieller Bluthochdruck entwickelt sich bei 60 – 90 % der Kinder (12). Weitere zahlreiche Nebenwirkungen wie Neurotoxizität inklusive Tremor und Parästhesien, Diarrhoe, Erbrechen, Hypertrichose, Gingivahyperplasie und neurodermitische Hautveränderungen (1; 109) bestimmen nicht unwesentlich die Morbidität und Lebensqualität nach HTx (23).

Als weitere Risikofaktoren für eine erhöhte Mortalität wurden eine erhöhte Gesamtischämiezeit des Spenderherzens, ein höheres Spenderalter, Retransplantationen, Dialyse, ein Bilirubinwert größer 7 mg/dl vor Transplantation, ein Verhältnis des Spender- gegenüber dem des Empfängerengewichts (S/E-Ratio) von kleiner 0,75 oder größer 3,0, eine Beatmung, Infektionen und ein angeborener Herzfehler als Grund für die Transplantation identifiziert (8; 12).



#### 4. Fragestellungen

Im Rahmen dieser Dissertation sollen durch Nachuntersuchung von 28 Kindern im Alter von 5 – 11 Jahren, die in den ersten 4 Lebensjahren im Kinderherzzentrum Gießen transplantiert wurden, und durch Vergleich mit einem Kontrollkollektiv gesunder gleichaltriger Kinder folgende Fragen beantwortet werden:

1. Haben herztransplantierte Kinder eine geringere intellektuelle Leistungsfähigkeit als herzgesunde? Wenn ja, wie ausgeprägt sind diese Unterschiede? Erfahren die herztransplantierten Kinder eine ausreichende Förderung und werden sie adäquat beschult?
2. Existieren Unterschiede bzgl. der Konzentrations- und Aufmerksamkeitsfähigkeit zwischen Gesunden und Patienten? Wenn ja, wie gravierend sind diese Differenzen?
3. Finden sich Unterschiede zwischen herztransplantierten und gesunden Kindern hinsichtlich der motorischen Fähigkeiten? Wenn ja, haben die Patienten allgemein schlechtere koordinative Fähigkeiten oder lassen sich spezifische Defizite finden?
4. Wie häufig kann man bei den herztransplantierten Kindern im Vergleich zu den herzgesunden Verhaltensauffälligkeiten feststellen? Wenn ja, welcher Art sind diese? Existieren Differenzen in der elterlichen Wahrnehmung bezüglich der Konzentrationsfähigkeit und der durchgeführten Aufmerksamkeits- und Konzentrationstests?
5. Wie schätzen Eltern die Lebensqualität ihrer Kinder nach der HTx ein? Gibt es signifikante Unterschiede zu gesunden Kindern?
6. Wie wirkt sich die Herztransplantation eines Kindes auf die aktuelle und chronische psychische Belastung der Eltern aus?
7. Welche Risikoindikatoren beeinflussen die kognitive und motorische Leistungsfähigkeit herztransplanterter Kinder? Welche kausalen Zusammenhänge können hergestellt werden? Welche Konsequenzen für die medizinische Betreuung ergeben sich hieraus?

## **5. Patienten und Methoden**

### **5.1 Patienten- und Kontrollkollektiv**

In diese Studie wurden alle Kinder eingeschlossen, die in einem Alter von 0 – 4 Jahren im Kinderherzzentrum Gießen herztransplantiert wurden und die zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung 5 – 11 Jahre alt waren. Dies entsprach einem Geburtszeitraum von September 1999 bis Januar 2006 und einer Zeitspanne der Herztransplantation von September 2001 bis Februar 2007. Insgesamt erhielten 50 Kinder in dem genannten Zeitraum ein neues Herz, 34 davon waren bei Erhalt des Organs im Alter von 0 – 4 Jahren und bei Nachuntersuchung in einem Alter von 5 – 11. Eine Familie lehnte die Teilnahme an der Studie ohne Angabe von Gründen ab. Zwei Kinder konnten aufgrund eines verschlechterten klinischen Zustandes nicht an der Studie teilnehmen. Weitere 3 Kinder waren verstorben (Letalität 9 %), sodass insgesamt 28 Kinder untersucht werden konnten.

Im Rahmen der Nachsorge befinden sich alle transplantierten Kinder in regelmäßiger Betreuung im hiesigen Kinderherzzentrum. Diese Kinder wurden zumeist in 3- bis 6-monatigen Abständen zu Verlaufs- und Kontrolluntersuchungen einbestellt. Die Familien wurden entweder telefonisch oder direkt vor Ort über Inhalt und Ziele der Studie informiert. Nach Darstellung des Ablaufs der Tests und Untersuchungen wurde angefragt, ob Bereitschaft zur Studienteilnahme bestünde. Anschließend erfolgte das Einholen des schriftlichen Einverständnisses der Eltern (14. Anhang A). Ein positives Votum der Ethikkommission der medizinischen Fakultät Gießen wurde vor Beginn der Studie eingeholt (Az 198/10).

23 der 28 Kinder konnten im Rahmen der Kontrolltermine im Kinderherzzentrum untersucht werden. Die restlichen fünf Kinder wurden zu Hause aufgesucht. Somit entstand für die Familien nur ein geringer Mehraufwand.

Die Untersuchungen der Kinder des Vergleichskollektivs erfolgten in Zusammenarbeit mit den Arbeitsgemeinschaften von Prof. Hennig (Differentielle Psychologie) und Prof. Schwarzer (Entwicklungspsychologie). Diese Kinder wurden nach Abschluss der Untersuchung des Patientenkollektivs mit Hilfe einer Datenbank, die für eine Parallelisierung notwendige Informationen einer Vielzahl von Kindern aus dem mittelhessischen Umfeld enthält, rekrutiert. Die Kinder des Vergleichskollektivs waren zum Zeitpunkt der Untersuchung nicht akut erkrankt und litten auch nicht an chronischen Erkrankungen.

## 5.2 Erfassung medizinischer Risikoindikatoren

Frühere Studien bei herztransplantierten und herzoperierten Kindern haben eine Vielzahl möglicher Indikatoren mit Einfluss auf die kognitive, motorische und neurologische Entwicklung und auf das Verhalten sowie die Lebensqualität solcher Kinder identifiziert (37–40; 44; 46; 53; 61; 64; 66; 67; 69; 76–78; 94; 107; 110–112).

Diese können unterteilt werden in Risikoindikatoren, die vor der Transplantation (präoperativ), während der Transplantation (perioperativ) oder nach der Verpflanzung des Herzens (postoperativ) wirksam werden können. Die im Rahmen dieser Dissertation erhobenen 78 Variablen (Tabelle 1) wurden parallel zur Durchführung der Nachuntersuchungen aus den Patientenakten, aus der Datenbank für herztransplantierte Kinder (Gießener „HTx-Datenbank“), dem elektronischen Patientensystem des Universitätsklinikums (KAOS-System) und dem KISS-Data (digitalisiertes Protokoll Intensivstation) extrahiert. Veraltet wurden die Werte nach vorheriger Pseudonymisierung anhand der HTx-Nummer tabellarisch mittels Microsoft Excel 2010®.

**Tabelle 1:** Übersicht der prä-, peri- und postoperativen Variablen

| <i>präoperativ</i>  | <i>perioperativ</i><br>(Akutphase,<br>≤ 4 Wochen nach HTx) | <i>postoperativ</i>                                   |
|---|--|---|
| <b>Art des Herzfehlers</b><br>(Hypoplastisches<br>Linksherzsyndrom (HLHS) /<br>Kardiomyopathie (CM) /<br>sonstiger angeborener<br>Herzfehler (CHD)) | <b>Bypass-Zeit</b><br>(CPB, min)                           | <b>Dauer Aufenthalt<br/>Intensivstation</b><br>(Tage) |
| <b>Alter bei HTx</b><br>(Tage)  | <b>Aortenabklemmzeit</b><br>(min)                          | <b>Dauer normalstationärer<br/>Aufenthalt (Tage)</b>  |
| <b>Wartezeit</b><br>(Tage)  | <b>Gesamtischämiezeit</b><br>(min)                         | <b>Dauer Gesamtaufenthalt<br/>Klinik (Tage)</b>       |
| <b>Schwangerschaftsdauer</b><br>(in Wochen)   | <b>Hypothermiezeit</b><br>(HT, min, Messung rektal)        | <b>Transplantatvaskulopathie<br/>(TVP)</b>            |

| <i>präoperativ</i>  | <i>perioperativ</i><br>(Akutphase,<br>≤ 4 Wochen nach HTx)                               | <i>postoperativ</i>   |
|---|--|---|
| <b>APGAR</b><br>(5 min / 10 min)  | <b>Total Support Time</b><br>(TSP, min) = CPB + HT                                       | <b>Neoplasma (PTLD)</b>                                     |
| <b>Geburtsgewicht (g),<br/>Geburtslänge (cm),<br/>Kopfumfang bei Geburt (cm)</b>  | <b>OP-Zeit</b><br>(min)  | <b>Niereninsuffizienz (NI)</b>                              |
| <b>Nabelschnur-pH</b>   | <b>Anästhesie-Zeit</b><br>(min)  | <b>Neurologische<br/>Komplikationen</b>                     |
| <b>Gewicht bei HTx</b><br>(g)   | <b>Schnitt-Naht-Zeit</b><br>(min)  | <b>Pulmonale Hypertension</b>                               |
| <b>Körperlänge bei HTx</b><br>(cm)  | <b>Intraoperative Beatmungszeit</b><br>(min)   | <b>Arterielle Hypertonie</b>                                |
| <b>Kardiale Eingriffe</b>   | <b>Kardiorespiratorische<br/>Dekompensation</b>  | <b>Abstoßung</b><br>(einschließlich Dauer bis<br>Abstoßung) |
| <b>Voroperationen</b><br>(mit Herz-Lungen-Maschine<br>[HLM] / ohne HLM)   | <b>Minimaler pH-Wert /<br/>schwere Azidose (pH &lt; 7,1)</b>                             | <b>Kardiorespiratorische<br/>Dekompensation</b>             |
| <b>Medikation:</b><br>- Diuretika<br>- β-Blocker<br>- ACE-Hemmer<br>- Herzglykoside<br>- Antikoagulantien<br>- Katecholamine<br>- Prostaglandine<br>- Aldosteron-Antagonisten | <b>Maximales Laktat</b><br>(mmol/l)  | <b>Sozioökonomischer Status</b><br>(SES)                    |
| <b>Krampfanfälle</b>  | <b>Minimale Temperatur (°C) /<br/>Hypothermietiefe</b>                                   |   |
| <b>Zyanose</b>  | <b>Deep Hypothermic Circulatory<br/>Arrest</b><br>(DHCA,<br>einschließlich Dauer in min) |   |

| <b>präoperativ</b>   | <b>perioperativ<br/>(Akutphase,<br/>≤ 4 Wochen nach HTx)</b>                              | <b>postoperativ</b> |
|--|---|---------------------|
| <b>Herzunterstützungssystem</b><br>(VAD, einschließlich Dauer in Tagen)                | <b>Delayed sternal closure</b><br>(DSC, einschließlich Dauer in Tagen)                    |                     |
| <b>Beatmung</b><br>(einschließlich Dauer in Tagen)                                     | <b>Extrakorporale Membranoxygenierung</b><br>(ECMO, einschließlich Dauer in Tagen)        |                     |
| <b>Kardiorespiratorische Dekompensation</b>  | <b>Beatmung</b><br>(einschließlich Dauer in Tagen)  |                     |
| <b>Präoperativer stationärer Aufenthalt</b> (Tage):<br>- direkt vor HTx<br>- insgesamt | Gewicht:<br><b>Spender/Empfänger-Ratio</b><br>(S/E-Ratio)                                 |                     |
|  | <b>Spenderdaten:</b><br>- Alter (Monate)<br>- Größe (cm)<br>- Gewicht (g)<br>- CMV-Status |                     |
|  | <b>Hämodynamisch relevante Abstoßungen</b>  |                     |

### 5.3 Untersuchungsablauf

Die zeitliche Dauer der Untersuchungen betrug durchschnittlich zwei Stunden. Folgende Tests wurden bei den herztransplantierten und den gesunden Kindern in gleicher Reihenfolge jeweils als Einzeltestung in Abwesenheit der Eltern durchgeführt:

Zunächst wurde das allgemeine Intelligenzniveau erfasst. Dies erfolgte bei Kindern bis zu einem Alter von 9;5 Jahren mit Hilfe des *Culture Fair Intelligence – Scale 1 (CFT 1)*. Bei Patienten und Probanden älter als 9;5 Jahre wurde der *Culture Fair Intelligence Test 20 Revision (CFT 20-R)* eingesetzt. Anschließend wurden die Aufmerksamkeits- und Konzentrationsfähigkeit untersucht. Hierzu wurden die *Kaseler-Konzentrations-Aufgabe (KKA)* bei 3- bis 8-jährigen und der Test *d2-Revision (d2-R)* bei Kindern älter als 9 Jahre durchgeführt. Danach wurden die motorischen Fähigkeiten mit Hilfe der

*Movement Assessment Battery for Children – Second Edition (M-ABC-2)* analysiert. Abschließend erfolgte die *neurologische Statuserhebung nach dem Protokoll von Touwen*.

Nach Anleitung, Einarbeitung und Durchführung unter Aufsicht durch Mitarbeiter des sozialpädiatrischen Zentrums sowie der neuropädiatrischen Station des Universitätsklinikums Gießen wurden die Testungen und Untersuchungen der herztransplantierten Kinder durch mich durchgeführt. Die Untersuchung des Kontrollkollektivs erfolgte im Anschluss nach Einweisung durch Mitarbeiter der Arbeitsgruppe von Prof. Hennig (Fachbereich 06, Differentielle Psychologie und Persönlichkeitsforschung).

Während der Testungen füllten die Eltern parallel Fremdbeurteilungsbögen aus. Die Verhaltensmerkmale des Kindes wurden mit Hilfe der *Childhood Behavior Checklist/4-18 (CBCL/4-18)* und die gesundheitsbezogene Lebensqualität des Kindes anhand des *Short-Form36-Health Survey (SF-36)* erfasst. Zur Erfassung des sozioökonomischen Status (SES), der Beschulung sowie von Fördermaßnahmen und der familiären Situation wurde ein selbst konzipierter Fragebogen verwendet (14. Anhang C). Die Erfassung der psychischen Belastung der Eltern erfolgte mittels des *Brief Symptom Inventory (BSI)* und des *Beck Depression Inventory-II (BDI-II)*.

## **5.4 Eingesetzte Testverfahren und Fragebögen**

### **5.4.1 Erfassung des allgemeinen Intelligenzniveaus (CFT 1 / CFT 20-R)**

Aufgrund eines relativ großen Anteils von Kindern mit Migrationshintergrund entschlossen wir uns, einen sprachfreien Intelligenztest zu verwenden, welcher möglichst frei von soziokulturellen und erziehungsspezifischen Einflüssen ist. Es sollten Verzerrungen aufgrund unterschiedlicher deutscher Sprachkenntnisse möglichst minimiert werden.

Zur Erfassung des kognitiven Status der Kinder wurde als Hauptzielvariable der IQ verwendet. Dieser wurde mittels des CFT 1 oder des CFT 20-R ermittelt.

Der Intelligenztest CFT 1 ist eine teilweise abgeänderte Form und Anpassung des englischen „Culture Fair Intelligence Test – Scale 1“ von Cattell. Er misst mittels 108 in zeichnerischer Form dargestellten Items die allgemeine intellektuelle Leistungsfähigkeit oder sogenannte fluide Grundintelligenz (113–115). Diese beschreibt die Fähigkeit des Kindes in neuartigen Situationen und anhand von sprachfreiem figuralen Material

Denkprobleme zu erfassen, Beziehungen herzustellen, Regeln zu erkennen, Merkmale zu identifizieren und rasch wahrzunehmen (113). Er ist einsetzbar bei Kindern im Alter von 5;3 – 9;5 Jahren (exemplarische Aufgaben siehe Anhang, 14. B). Bezüglich der Testgütekriterien lassen eine genaue Durchführungsanweisung sowie Auswertungsvorschrift die Annahme einer hohen Objektivität gerechtfertigt erscheinen. Die Reliabilitätskoeffizienten liegen in den Untertests zwischen  $r = .65$  und  $r = .86$ , der Koeffizient des Summenwertes der Subtests 3, 4 und 5 liegt zwischen  $r = .88$  und  $r = .96$ . Bezüglich der Validität wird eine mittlere Korrelation der CFT 1-Gesamtleistung mit dem Handlungsteil des Hamburg-Wechsler-Intelligenztests (HAWIK) von  $r = .66$  beschrieben (113; 115; 116).

Der ähnlich konzipierte CFT 20-R kann bei Kindern  $> 8;5$  Jahren eingesetzt werden (114). Dieser aus zwei Teilen zusammengesetzte Test beinhaltet ebenfalls rein figurale Darstellungen (114; 117). Der erste Teil mit 4 Subtests besteht aus 56 zu bearbeitenden Items. Der zweite auf 45 Items verkürzte Part ist ebenfalls aus vier ähnlich konzipierten Aufgabentypen aufgebaut (Beispiele siehe ebenfalls 14. Anhang B). Zur Auswertung kam die Kurzform (1. Testteil), wobei hierbei die im Manual beschriebene Zeitverlängerung um je eine Minute pro Subtest genutzt wurde („Teil 1-max“) (114). Der Test liefert eine gute Durchführungs-, Auswertungs- und Interpretationsobjektivität. Die Reliabilität des genutzten 1. Teils wird mit  $r = .92$  beschrieben. Hinsichtlich der Validität wird eine Korrelation mit dem „g“-Faktor für die vier Subtestarten von  $r = .78$  bis  $r = .83$  geschildert, die faktorielle Validität zeigt sich in hohen Ladungen aller 4 Subtests auf dem Faktor „General Fluid Ability“. Die Korrelationen mit anderen Intelligenztests liegen bei  $r = .60$  bis  $r = .75$ . Es liegen sehr gute Prognosewerte für die Mittlere Reife (Realschule) und befriedigende für das Gymnasium vor (114; 117; 118).

Die ermittelten IQ-Werte wurden mit Hilfe des multiaxialen Klassifikationsschemas für psychische Störungen im Kindes- und Jugendalter basierend auf dem ICD-10 kategorisiert (Tabelle 2) (119).

**Tabelle 2: Klassifikation der IQ-Werte zur Beschreibung von Intelligenzstörungen basierend auf dem ICD-10 (119)**

| <b>Einteilung</b>                          | <b>IQ</b>  |
|--|------------|
| <i>Sehr hohe Intelligenz</i>               | $\geq 130$ |
| <i>Hohe Intelligenz</i>                    | 115 – 129  |
| <i>Durchschnittliche Intelligenz</i>       | 85 – 114   |
| <i>Grenzwertige / Niedrige Intelligenz</i> | 70 – 84    |
| <i>Leichte Intelligenzminderung</i>        | 50 – 69    |
| <i>Mittelgradige Intelligenzminderung</i>  | 35 – 49    |
| <i>Schwere Intelligenzminderung</i>        | 20 – 34    |
| <i>Schwerste Intelligenzminderung</i>      | $< 20$     |

#### **5.4.2 Erfassung des Aufmerksamkeits- und Konzentrationsvermögens (KKA / d2-R)**

Als Messinstrument für die Aufmerksamkeits- und Konzentrationsfähigkeit wurden zwei Testverfahren eingesetzt, welche durch Messung des Arbeitstempos bei Unterscheidung und Selektion ähnlicher visueller Reize (Detail-Diskrimination) charakterisiert sind (120–122).

Die 5- bis 8-jährigen Kinder bearbeiteten den Entwicklungs- und Leistungstest KKA (121). Dieser durch Aktualisierung mittels neuer Symbole (Microsoft Word 2000©, Wingdings) modifizierte Durchstreichtest geht auf den Wiener Entwicklungstest nach Kastner-Koller und Deimann zurück. Im Unterschied zum Aufmerksamkeitsbelastungstest d2 setzt der KKA keine Buchstabenkenntnisse und –differenzierungen voraus. Bei der Auswertung werden den Rohwerten zugehörige Prozentränge (PR) bestimmt. Wie auch bei den weiteren Tests d2-R und M-ABC-2 werden Prozentränge größer 15 als altersentsprechend und im Normbereich liegend angesehen. Prozentränge von 6 – 15 stellen einen auffälligen, risikobehafteten Übergangsbereich dar, der abklärungsbedürftig ist. Als eindeutig auffällig ist ein Prozentrang kleiner oder gleich 5 definiert. Bei einem solchen Prozentrang kann von einer klinischen Beeinträchtigung und Therapiebedürftigkeit ausgegangen werden (123). Durchführungs-, Auswertungs- und Interpretationsobjektivität sind gewährleistet. Bezüglich der Reliabilität wird eine interne Konsistenz für die verschiedenen Altersgruppen zwischen .88 und .98 angegeben. Die Retestreliabilität im ein- bis zweiwöchigen Intervall wird mit .84 bis .96



beziffert. Zudem liegen umfangreiche Befunde hinsichtlich der Validität sowie ihrer Änderungssensitivität gegenüber Belastungseinflüssen und Fördermaßnahmen vor (121; 124).

Für die Testung der Kinder > 9;0 Jahre wurde der revidierte Aufmerksamkeits- und Konzentrationstest d2-R eingesetzt (122). Wie auch bei der KKA müssen die Probanden möglichst schnell verschiedene Zeilen bearbeiten. Allerdings ist das Zielobjekt nicht mehr ein Bild, sondern der Buchstabe „d“ mit zwei Strichen darüber, darunter oder jeweils ein Strich oben und einer unten. Dies ist bei Durchmischung mit weiteren „d“ mit einem, drei oder vier Strichen und „p“ mit einem oder zwei zugehörigen Strichen deutlich schwieriger (siehe 14. Anhang B). Der Testbogen besteht aus 14 Zeilen à 57 Items (= insgesamt 798 Items). Für jede Zeile stehen 20 Sekunden zur Verfügung, sodass sich eine reine Bearbeitungszeit von 4 Minuten und 40 Sekunden ergibt. Berücksichtigt werden hierbei Auslassungsfehler und Verwechslungsfehler, sodass im Gegensatz zur KKA nicht mehr nur die Bestimmung eines globalen Prozentranges möglich ist, sondern die Aufmerksamkeit qualitativ und quantitativ (jeweils ebenfalls als Prozentrang) abgebildet werden kann. Es kann zwischen „Tempo“ (bearbeitete Zielobjekte BZO = quantitative Leistung), „Sorgfalt“ (Fehlerprozent F% = qualitative Leistung) und der „Konzentrationsleistung“ (KL = ebenfalls qualitativer Leistungsaspekt) differenziert werden. Ausgewertet wurden alle drei Kennwerte des Tests. Bei der weiterführenden statistischen Analyse wurde jedoch nur die Konzentrationsleistung (KL) herangezogen, da diese das sorgfältige Arbeiten stärker gewichtet, nicht durch instruktionswidriges Bearbeiten erhöht werden kann und damit am ehesten verfälschungsresistent ist (120; 122). Durchführungs-, Auswertungs- und Interpretationsobjektivität sind durch standardisierte Durchführung, exakte Regeln zur Auswertung sowie altersgestufte Normen und konkrete Interpretationshinweise gesichert. Die interne Konsistenz unterscheidet sich je nach Altersgruppe für die Kennwerte KL und BZO und liegt zwischen .89 und .95 sowie für F% zwischen .80 und .91. Die Retestreliabilität nach 1 bzw. 10 Tagen wird für den KL-Wert mit .94 bzw. .85 angegeben. Hinsichtlich der Validität reichen die Korrelationen des KL- sowie des Tempowertes mit entsprechenden Kennwerten anderer Konzentrationstests bis  $r = .60$  (122; 125).

#### **5.4.3 Erfassung motorischer Fähigkeiten (M-ABC-2)**

Zur Erfassung der motorisch-koordinativen Fähigkeiten wurde die deutsche Adaptation des M-ABC-2 nach Petermann, Bös und Kastner verwendet. Der zuvor in keiner

deutschen Bearbeitung erschienene Motoriktest basiert auf einer umfassenden Ausarbeitung der englischen Movement Assessment Battery for Children nach Henderson, Sudgen und Barnett (123).

Der M-ABC-2 ist ein Einzeltestverfahren zur Erfassung des Entwicklungsstandes im Bereich der Motorik und dient zur Beurteilung der motorischen Leistungsfähigkeit von Kindern und Jugendlichen im Alter von 3;0 bis 16;11 Jahren. Der Test ist geeignet, umschriebene Entwicklungsstörungen der motorischen Funktionen abzuklären und gilt als ökonomisches Instrument zur Erfassung der fein- und grobmotorischen Koordinationsfähigkeit. Dabei werden möglichst einfach strukturierte Aufgaben verwendet, die isolierte Fähigkeitsbereiche erfassen (123). Aufgebaut ist der Motoriktest als eine „Testbatterie“, die drei Dimensionen mit insgesamt acht Untertests abbildet. Dabei dienen die homogenen Subtests als Indikatoren für die übergeordneten, heterogenen Fähigkeiten „Handgeschicklichkeit“, „Ballfertigkeiten“ und „Balance“. Aus den Einzelergebnissen der Tests ist dann ein Gesamtestwert berechenbar, der als Indikator der allgemeinen motorischen Leistungsfähigkeit eines Kindes dient. Zur statistischen Auswertung werden jeweils die Prozentränge der einzelnen Subskalen und des Gesamtestwertes genutzt. Aufgrund der großen Altersspannweite des Tests von 14 Jahren unterteilt sich der M-ABC-2 in drei verschiedene Altersgruppen (3-6 Jahre, 7-10 Jahre und 11-16 Jahre) mit jeweils auf das entsprechende Alter zugeschnittenen, leicht veränderten Testbatterien. Eine hohe Objektivität wird durch ausführliche Instruktionen und ergänzende Bilder sichergestellt. Die Retestreliabilität wird mit .97 nach zwei Wochen beziffert. Bei weiteren Wiederholungen werden Werte zwischen .73 und .92 angegeben. In verschiedenen Studien wurden die Kriteriums- und Konstruktvalidität ermittelt. Dabei erzielten Kinder mit motorischen Beeinträchtigungen niedrige Testwerte (123; 126; 127).

#### **5.4.4 Neurologische Statuserhebung**

Die neurologische Statuserhebung erfolgte nach dem Protokoll nach Touwen. Dabei werden die neurologischen Fähigkeiten in 10 unterschiedlichen Bereichen untersucht und in Abhängigkeit vom Alter des Probanden bewertet. Die Funktionsbereiche umfassen: Körperhaltung, Sensomotorik, Gleichgewichtsreaktionen, Koordination der Haltung und Bewegung der Extremitäten, Dyskinesien, Geschicklichkeit bzw. Feinmotorik, Grobmotorik, Bewegungsqualität, assoziierte Bewegungen und visuelles System (128; 129). Eine deutliche neurologische Funktionseinschränkung wurde dabei definiert als ein neurologisches Defizit, welches zu offensichtlichen bzw. erheblichen

Einschränkungen im Alltag führt (z.B. Hemiparese, Tetraparese). Der für die Studie konzipierte Bogen zur Erfassung des neurologischen Untersuchungsbefundes ist im Anhang angeführt (14. Anhang B).

#### **5.4.5 Erfassung von Verhaltensmerkmalen (CBCL/4-18)**

Zur Erfassung der Ausprägung von Verhaltensmerkmalen und –problemen wurde die Childhood Behavior Checklist 4-18 (CBCL/4-18) verwendet. Die CBCL/4-18 ist anwendbar für Kinder und Jugendliche im Alter von 4 bis 18 Jahren und beinhaltet die Fremdbeurteilung durch die Eltern hinsichtlich der Verhaltensmerkmale und -probleme ihrer Kinder (130).

Der Fragebogen gliedert sich im ersten Teil in drei Kompetenzskalen („Aktivitäten“ / „Soziale Kompetenz“ / „Schule“), die zu einem Gesamtergebnis verrechnet werden können und im zweiten Teil in 8 beurteilungsübergreifende Syndromskalen („Sozialer Rückzug“ / „Körperliche Beschwerden“ / „Ängstlichkeit, Depressives Verhalten“ / „Soziale Probleme“ / „Schizoides, Zwanghaftes Verhalten“ / „Aufmerksamkeitsprobleme“ / „Dissoziales Verhalten“ / „Aggressives Verhalten“) (130).

Die 113 im zweiten Teil beschriebenen Eigenschaften und Handlungsweisen werden von den Eltern mittels einer dreistufigen Skala (von 0 = „nicht zutreffend“ bis 2 = „genau oder häufig zutreffend“) bezogen auf den Zeitraum der letzten 6 Monate bis zum Testzeitpunkt eingeordnet. Bei der Auswertung kann neben der Bestimmung eines Gesamtwertes auch zwischen internalisierenden (Skalen „Sozialer Rückzug“ / „Körperliche Beschwerden“ / „Ängstlichkeit, Depressives Verhalten“) sowie externalisierenden (Skalen „Dissoziales Verhalten“ / „Aggressives Verhalten“) Problemen unterschieden werden. Zudem können die 8 Skalen einzeln analysiert werden, wobei bei Einzelbetrachtung nur den Skalen „Soziale Probleme“ (SP) und „Aufmerksamkeitsprobleme“ (AP) Beachtung geschenkt wurde, da diese zum einen nicht in den zusammenfassenden Skalen „Internalisierend“ oder „Externalisierend“ erfasst sind und zum anderen von besonderem Interesse für die Fragestellung der Studie waren.

Statistisch analysiert wurden die fünf T-Werte der Skalen „Gesamtwert“, „Internalisierende Auffälligkeiten“, „Externalisierende Auffälligkeiten“, „Soziale Probleme“ und „Aufmerksamkeitsprobleme“. In den drei übergeordneten Skalen sind T-Werte kleiner 60 unauffällig, Werte von 60 bis 63 grenzwertig und Werte ab 64 klinisch auffällig. Bei den Syndromskalen „Soziale Probleme“ und „Aufmerksamkeitsprobleme“ sind erst T-Werte ab 70 pathologisch. Der Grenzbereich reicht hier von 67 bis 70,

während Werte kleiner 67 unauffällig sind. Im Anhang ist die erste Seite des 2. Teils exemplarisch dargestellt (14. Anhang C).

Standardisierte Instruktionen und Normierungen ermöglichen ein objektives Vorgehen in Bezug auf Durchführung, Auswertung und Interpretation. Die Reliabilität sowohl der Syndromskalen als auch der übergeordneten Skalen konnten bestätigt werden. Für den Gesamtwert als auch den Skalen „Internalisierendes Verhalten“ und „Externalisierendes Verhalten“ wurden gute bis sehr gute Konsistenzen von  $r > .85$  festgestellt. Die Retestreliabilität nach einer Woche wird mit .95 und nach 3 Wochen mit .83 beziffert. Es liegt eine zufriedenstellende Validität vor (Diskrimination zwischen Patienten und Nicht-Patienten) (131; 132).

Allgemein ist bei allen Elternfragebögen anzumerken, dass eine Familie aufgrund mangelnder Deutschkenntnisse keinen der Bögen ausfüllen konnte, sodass sich die Gesamtzahl auf  $n = 27$  verringerte.

#### **5.4.6 Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (SF-36)**

Als Messinstrument zur Erfassung des allgemeinen Gesundheitszustandes und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurde der Short-Form36-Health Survey (SF-36) als Fremdbeurteilungsbogen der letzten vier Wochen gewählt (133) (erste Seite des Tests im Anhang: 14. C). Hierbei handelt es sich um einen ursprünglich amerikanischen Test zur Überprüfung der Leistung von Versicherungssystemen, der mit 36 Fragen 8 Dimensionen der subjektiven Gesundheit und 2 Summen-Scores („Körperliche Gesundheit“ und „Psychische Gesundheit“) ermittelt (134; 135).

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität stellt ein multidimensionales Konstrukt dar, welches physische, mentale und soziale Komponenten beinhaltet und nicht bloß die Abwesenheit von „Krankheit“ beschreibt (136–138). Die im SF-36 erfassten 8 verschiedenen Dimensionen von Lebensqualität umfassen die Kategorien „Körperliche Funktionsfähigkeit“ (KÖFU), „Körperliche Rollenfunktion“ (KÖRO), „Körperliche Schmerzen“ (SCHM), „Allgemeine Gesundheitswahrnehmung“ (AGES), „Vitalität“ (VITA), „Soziale Funktionsfähigkeit“ (SOFU), „Emotionale Rollenfunktion“ (EMRO) und „Psychisches Wohlbefinden“ (PSYC), welche ebenfalls im Anhang (14. C) inhaltlich definiert werden.

Die Auswertung erfolgt über Addition und zum Teil Transformation (Umkodierung und Rekalibrierung) der angekreuzten Itembeantwortungen pro Skala mit Einbezug ihrer Gewichtung (133). Während bei einigen Items binäre Antwortmöglichkeiten existieren,

finden sich bei anderen auch mehrstufige Antwortskalen (bis maximal 6). Ausgewertet wurden die einzelnen Subskalenwerte (Werte zwischen 0 – 100, wobei 100 die höchst mögliche Qualität darstellt) und die jeweils zusammenfassenden körperlichen (KSK) und psychischen (PSK) Summenskalenwerte, welche T-Werte mit Mittelwerten von 50 und Standardabweichungen von 10 Punkten repräsentieren. Zum einem können die Ergebnisse mittels des Manuals mit bevölkerungsrepräsentativen Normen verglichen werden, zum anderen bietet sich der direkte Vergleich mit dem Kontrollkollektiv an.

Die Objektivität ist durch standardisierte Fragen und klare Auswertungsregeln gegeben. Für die Normstichprobe werden interne Konsistenzen zwischen .74 und .94 berichtet. Es liegen zudem vielfältige Reliabilitätskennwerte aus Stichproben gesunder Probanden sowie von Patientengruppen mit unterschiedlichen Erkrankungen vor. Die an insgesamt 9 Studienpopulationen geprüfte deutsche Form des SF-36 zeigte eine befriedigende Reliabilität der Subskalen von .70. Die Korrelationen mit anderen Fragebögen zur Bestimmung des Gesundheitszustandes zeigten ausreichend bis genügend hohe Korrelationen (133; 135; 139–141).

Der Fragebogen wurde von einem weiteren Elternteil nicht bearbeitet, sodass sich eine Gesamtzahl des SF-36 im Patientenkollektiv von  $n = 26$  ergibt.

#### **5.4.7 Erfassung der psychischen Belastung der Eltern (BDI-II / BSI)**

In dieser Arbeit sollten nicht nur die Probleme der herztransplantierten Kinder selbst analysiert werden, sondern es sollten auch die Auswirkungen eines einschneidenden Ereignisses im Leben („Life-Changing-Event“) (55) – in diesem Fall einer Herztransplantation – auf die aktuelle und chronische psychische Belastung der Eltern erfasst werden. Zu diesem Zweck wurden die Eltern gebeten, zwei weitere Fragebögen – den Beck Depression Inventory-II (BDI-II) und den Brief Symptom Inventory (BSI) – auszufüllen.

In dem aus 21 Items bestehenden Selbstbeurteilungsbogen BDI-II für Erwachsene und Jugendliche ab 13 Jahren (142) wird jedes Item auf einer 4-Punkteskala bewertet. Die Auswertung erfolgt durch Addieren der einzelnen Itemwerte zu einem Summenscore (GW) und Einordnung dieser Summe in Bezug auf die Ausprägung einer möglichen Depression (Tabelle 3). Als interne Konsistenzwerte wird ein Bereich zwischen .89 und .93 beschrieben. Die Wiederholungszuverlässigkeit nichtklinischer Stichproben (gesunde Probanden, Zeitraum von 5 Monaten) wird mit .78 beziffert. Assoziationen zwischen BDI-II und konstrukt-nahen Skalen (selbst- und fremdbeurteilte Depression, psychisches Wohlbefinden) sind mittelhoch bis hoch (.68 bis .89) (140; 142–144).

**Tabelle 3:      Legende zur Interpretation der Testergebnisse des BDI-II**

| <b>GW</b> | <b>Legende</b>           |
|-----------|--------------------------|
| 0 – 8     | keine Depression         |
| 9 – 13    | Minimale Depression      |
| 14 – 19   | leichte Depression       |
| 20 – 28   | mittelschwere Depression |
| 29 – 63   | Schwere Depression       |

Der BSI (145) ist eine Kurzform der Symptom-Checkliste SCL-90-R und wird als Selbstbeurteilungsverfahren mit 53 körperlichen und psychischen Items durchgeführt. Hierbei wird die subjektiv empfundene, psychische Belastung von Erwachsenen in einem Zeitfenster von 7 Tagen erfasst. Beantwortet werden die Fragen mittels einer fünfstufigen Likert-Skala („überhaupt nicht“ bis „sehr stark“). Der Test gibt Informationen über die psychische Beanspruchung in Bezug auf neun Skalen, denen jeweils 4 – 7 Items zugeordnet werden. Abschließend werden 3 globale Kennwerte berechnet, die alle 53 Items mit einbeziehen (145). Zur Auswertung und als Screening-Parameter wurde der sogenannte „GSI“ (Global Severity Index) benutzt: Der als T-Wert angegebene Index beschreibt ab  $T_{\text{GSI}} \geq 63$  eine psychische Auffälligkeit. Zusätzlich wird die Anzahl der Subskalen bestimmt, welche einen Subskalen-T-Wert  $\geq 63$  ergeben. Eine Menge von zwei oder mehr Skalen mit  $T \geq 63$  gilt dabei als ebenfalls als auffällig (145). Durchführungs-, Auswertungs- und Interpretationsobjektivität sind gewährleistet, doch wird explizit auf eine Gefährdung der Durchführungsobjektivität bei Abweichungen von den Instruktionen sowie bei geringer Testmotivation und ungünstiger Testleiter-Testperson-Beziehung hingewiesen. In verschiedenen Stichproben wurde die interne Konsistenz der einzelnen Skalen mit .39 bis .82 beziffert, die des „GSI“ lag zwischen .92 und .96. Bei Untersuchungen ambulanter Patienten konnten sehr hohe Korrelationen zwischen den Skalen der englischen Langform SCL-90-R und dem BSI hergestellt werden. Aufgrund eines langen Modifikationsprozesses mit zahlreichen Patienten- und Expertenbefragungen wird den Items des BSI eine Augenscheinvalidität („face validity“) zugesprochen. Für den deutschsprachigen Raum sind Untersuchungen der faktoriellen Validität noch ausstehend (139; 145).

#### **5.4.8 Erfassung des sozioökonomischen Status, von Schulform, Fördermaßnahmen und familiärer Situation**

Um besuchte Schulform, Unterstützungs- und Fördermaßnahmen, familiäre Gegebenheiten sowie den sozioökonomischen Status zu erfassen, wurde ein selbst konzipierter Fragebogen eingesetzt (14. Anhang C).

Der soziale Status wird definiert als „Positionierung von Personen in der Hierarchie der Gesellschaft“ (146). Der sozioökonomische Status beschreibt eine Erhebung des sozialen Status über mehrere Dimensionen (Bildung, Beruf, Einkommen). In einer vorangegangenen Studie hatte sich gezeigt, dass Fragen zu Beruf und Einkommen häufig nur unvollständig beantwortet wurden. Daher wurde der SES in dieser Dissertation allein mittels der Schulbildung der Eltern abgebildet und es wurde auf die Erfassung von Beruf und Einkommen verzichtet. Bei Bildungsunterschieden zwischen Mutter und Vater wurde der höhere der beiden Abschlüsse gewertet. Im Rahmen dieser Arbeit wurden zwei unterschiedliche Einteilungen verwendet: Dabei wurde die erste dreigliedrige Einordnung zur statistischen Auswertung eingesetzt. Hierbei wurde ein hoher sozioökonomischer Status definiert als ein gymnasialer Abschluss oder ein Studium. Ein mittlerer sozioökonomischer Status wurde angenommen bei Vorliegen der mittleren Reife und/oder Abschluss einer Berufsausbildung. Von einem niedrigen Status wurde ausgegangen, wenn kein Schulabschluss oder nur ein Hauptschulabschluss vorlag und/oder wenn die Eltern keine Berufsausbildung abgeschlossen hatten. Zur bestmöglichen Parallelisierung mit dem Vergleichskollektiv wurde eine differenziertere Einteilung gewählt (Hochschulabschluss, Fachhochschulabschluss, Allgemeine Hochschulreife/Abitur, Fachabitur, Mittlere Reife/Realschulabschluss, Volks-/Hauptschule, Kein Schulabschluss).

## 5.5 Statistik

Zur statistischen Auswertung wurden die Programme Sigmaplot 11.0 (Systat Software) und SPSS (Statistical Package for the Social Sciences, IBM, Version 15.0) genutzt. Bei allen durchgeführten Auswertungen handelt es sich um ein exploratives Vorgehen, die beschriebenen p-Werte sind deskriptiv zu interpretieren.

Bei der Analyse wurde in drei Schritten vorgegangen:

1. Zuerst wurden die erfassten Daten deskribiert. Dabei wurden sie mit den Lagemaßen Median und/oder Mittelwert sowie den Streuungsmaßen Standardabweichung (SD) und/oder Spannweite beschrieben.
2. In einem zweiten Schritt wurden die Daten herztransplantiert Kinder mit dem Kollektiv nicht herztransplantiert, gesunder Kinder verglichen.
3. Abschließend wurde versucht, den Einfluss möglicher Risikoindikatoren auf die neurokognitive und motorische Entwicklung sowie das Verhalten der herztransplantierten Kinder zu erfassen.

P-Werte  $< 0.05$  wurden als statistisch relevant (signifikant) interpretiert, Werte  $< 0.01$  wurden als hoch signifikant und Werte  $< 0.001$  als höchst signifikant gewertet. Für die erhobenen Variablen wurde in den einzelnen Gruppen eine Überprüfung auf Normalverteilung (Kolmogorow-Smirnov-Test) und Varianzhomogenität (Levene-Test) durchgeführt. Bei Vorliegen einer Normalverteilung wurden die Daten mittels T-Test verglichen, ansonsten kam der Exakte Test nach Fisher oder der Wilcoxon-Rangsummentest zur Anwendung.

Die statistische Analyse der Parallelisierung von Patienten- und Kontrollkollektiv wurde mittels Chi-Quadrat-Test und T-Test für Mittelwertgleichheit durchgeführt. Die Kollektive der herztransplantierten und der gesunden Kinder wurden hinsichtlich Geschlecht, Alter und sozioökonomischem Status der Eltern parallelisiert. Bezüglich des Geschlechts waren beide Gruppen gleich verteilt. Das durchschnittliche Alter der herztransplantierten und der gesunden Kinder betrug jeweils 109 Monate (T-Test für Mittelwertgleichheit bei Varianzgleichheit:  $p = 0.985$ ). Auch der SES unterschied sich nicht signifikant zwischen beiden Gruppen (Chi-Quadrat-Test nach Pearson: asymptotische Signifikanz  $p = 0.42$  bei Mutter und  $p = 0.55$  für Vater; T-Test bei Kombination beider Elternteile:  $p = 0.097$ ).



Fehlende Daten (missing data) wurden bei dem jeweiligen Elternfragebogen oder der erhobenen Variablen von der Gesamtzahl abgezogen und dann in der Auswertung nicht weiter berücksichtigt.

Um zu analysieren, welche Indikatoren möglicherweise einen Einfluss auf den kognitiven Status der Patienten haben, wurden verschiedene Ansätze gewählt: In einem ersten Schritt wurde der Zusammenhang jedes einzelnen möglichen Risikoindikators mit allen Test- und Fragebögen-Ergebnissen mittels eines univariaten Testverfahrens (Korrelation nach Pearson für quantitative Indikatoren und One-Way ANOVA für kategoriale Daten) überprüft. Aufgrund des Umstandes, dass bislang kein derartiger Ansatz publiziert wurde, kann das Vorgehen als vollständig explorativ angesehen werden. Dabei wurde auf die eigentlich notwendige Adjustierung des  $\alpha$ -Niveaus (z. B. nach Bonferroni) verzichtet, um überhaupt Hinweise auf möglicherweise relevante Zusammenhänge zu erhalten. Den zweiten statistischen Ansatz stellte eine Dichotomisierung des Kollektivs herztransplantierte Kinder an einem IQ-Wert von 85 dar. Metrische Daten wurden dabei mit dem T-Test oder dem Wilcoxon-Rangsummentest verglichen, kategoriale Daten mit dem Chi-Quadrat-Test. Der abschließende dritte Schritt bestand in einer regressionsanalytischen Untersuchung. Es wurde eine „Clusterung“ von 33 Variablen in insgesamt 5 Komponenten durchgeführt, bei welchen ein Zusammenhang der Variablen untereinander vermutet wurde. Eine solche Gruppierung von möglichen Indikatoren ist wissenschaftlich bisher nicht beschrieben. Für die einzelnen Variablen wurden Risikopunkte vergeben, die dann für das jeweilige „Cluster“ zu einem Risikoindex addiert wurden, welcher mit den Zielvariablen der durchgeführten Testungen und der Elternfragebögen bzgl. einer möglichen Korrelation überprüft wurde (Übersicht über die Komponentenverteilung siehe Tabelle 4).

**Tabelle 4: Übersicht über die Komponenteneinteilung und Vergabe von "Risikopunkten"**

| <u>Variablen:</u>   | <u>Komponenten-<br/>charakteristikum:</u>                  | <u>Risikopunkte:</u>                      |        |
|---|--|---|--------|
| <b>1.) Komponente Präoperativ 1</b>                                 |  |   |        |
| 1.1:<br>Art des Herzfehlers   | <i>kategorial</i>  | Kardiomyopathie:<br>HLHS und sonstige CHD | 0<br>1 |
| 1.2:<br>Zyanose   | <i>kategorial</i>  | Keine Zyanose:<br>Zyanose:                | 0<br>1 |
| 1.3: Schwangerschafts-<br>Dauer (Wochen)                            | <i>metrisch</i><br>(Cut-off Frühgeburt (147))              | ≥ 37 Wochen:<br>< 37 Wochen:              | 0<br>1 |
| 1.4:<br>Geburtsgewicht (g)  | <i>metrisch</i> (Cut-off dystrophes<br>Neugeborenes (147)) | ≥ 2500 g:<br>< 2500 g:                    | 0<br>1 |
| 1.5:<br>Kopfumfang bei Geburt (cm)                                  | <i>metrisch</i><br>(Cut-off 3. Perzentile (147))           | ≥ 33 cm:<br>< 33 cm:                      | 0<br>1 |
| 1.6:<br>Alter bei HTx (Tage)  | <i>metrisch</i><br>(Cut-off mittels Median)                | ≥ 310,5 Tage:<br>< 310,5 Tage:            | 0<br>1 |
| 1.7: Dauer stationärer<br>Aufenthalt (Tage)                         | <i>metrisch</i><br>(Cut-off mittels Median)                | ≤ 41 Tage:<br>> 41 Tage:                  | 0<br>1 |
| <b>2.) Komponente Präoperativ 2 – „Komplikationen und Therapie“</b> |  |   |        |
| 2.1: Kardiorespiratorische<br>Dekompensation                        | <i>kategorial</i>  | keine Dekompensation:<br>Dekompensation:  | 0<br>1 |
| 2.2:<br>Krampfanfälle   | <i>kategorial</i>  | kein Anfall:<br>Krampfanfall:             | 0<br>1 |
| 2.3:<br>Kardiale Eingriffe  | <i>kategorial</i>  | keine Eingriffe:<br>kardiale Eingriffe:   | 0<br>1 |
| 2.4:<br>Operationen mit HLM   | <i>kategorial</i>  | keine OP mit HLM:<br>OP(s) mit HLM:       | 0<br>1 |
| 2.5:<br>Beatmung  | <i>kategorial</i>  | keine Beatmung:<br>Beatmung:              | 0<br>1 |
| 2.6:<br>Beatmungsdauer (Tage)                                       | <i>metrisch</i><br>(Cut-off mittels Median)                | ≤ 8,5 Tage:<br>> 8,5 Tage:                | 0<br>1 |
| 2.7: Mechanisches<br>Unterstützungssystem MCS                       | <i>kategorial</i>  | kein Einsatz:<br>Einsatz:                 | 0<br>1 |
| 2.8:<br>Wartezeit (Tage)  | <i>metrisch</i><br>(Cut-off mittels Median)                | ≤ 50 Tage:<br>> 50 Tage:                  | 0<br>1 |

| <u>Variablen:</u>  | <u>Komponenten-<br/>charakteristikum:</u>   | <u>Risikopunkte:</u>                     |        |
|--|---|--|--------|
| <b>3.) Komponente Perioperativ 1 – „OP“</b>                              |   |  |        |
| 3.1:<br>Bypass-Zeit CPB (min)  | <i>metrisch</i><br>(Cut-off mittels Median)                                       | ≤ 202,5 min:<br>> 202,5 min:             | 0<br>1 |
| 3.2:<br>Gesamtischämiezeit (min)   | <i>metrisch</i><br>(Cut-off mittels Median)                                       | ≤ 224,5 min:<br>> 224,5 min:             | 0<br>1 |
| 3.3:<br>Tief hypothermer<br>Kreislaufstillstand DHCA                     | <i>kategorial</i>   | kein DHCA:<br>DHCA:                      | 0<br>1 |
| 3.4:<br>Kardiorespiratorische<br>Dekompensation                          | <i>kategorial</i>   | keine Dekompensation:<br>Dekompensation: | 0<br>1 |
| 3.5:<br>pH: schwere Azidose  | <i>metrisch</i>   | keine schwere Azidose:<br>pH < 7,1:      | 0<br>1 |
| 3.6:<br>Maximales Laktat (mmol/l)  | <i>metrisch</i> (Cut-off anhand<br>Literatur (148) und<br>anaerober Schwelle (1)) | ≤ 4 mmol/l:<br>> 4 mmol/l:               | 0<br>1 |
| 3.7:<br>Gewicht:<br>Spender/Empfänger-Ratio                              | <i>metrisch</i><br>(Cut-off mittels Median)                                       | ≤ 1,42:<br>> 1,42:                       | 0<br>1 |
| <b>4.) Komponente Perioperativ 2 – „Akutphase“ (≤ 4 Wochen nach HTx)</b> |   |  |        |
| 4.1:<br>Extrakorporale Membran-<br>oxygenierung ECMO                     | <i>kategorial</i>   | keine ECMO:<br>ECMO:                     | 0<br>1 |
| 4.2:<br>Beatmungsdauer (Tage)  | <i>metrisch</i><br>(Cut-off mittels Median)                                       | ≤ 4,5 Tage:<br>> 4,5 Tage                | 0<br>1 |
| 4.3:<br>Aufenthalt Intensivstation<br>(Tage)                             | <i>metrisch</i><br>(Cut-off mittels Median)                                       | ≤ 24,5 Tage:<br>> 24,5 Tage:             | 0<br>1 |
| 4.4:<br>Abstoßungen  | <i>kategorial</i>   | keine Abstoßung:<br>Abstoßung:           | 0<br>1 |

| <u>Variablen:</u>                               | <u>Komponenten-<br/>charakteristikum:</u> | <u>Risikopunkte:</u>                     |               |
|---|---|--|---------------|
| <b>5.) Komponente Postoperativ</b>              |   |  |               |
| 5.1:<br>Neurologische<br>Komplikationen         | <i>kategorial</i>                         | keine Komplikation:<br>Komplikation:     | 0<br>1        |
| 5.2:<br>Kardiorespiratorische<br>Dekompensation | <i>kategorial</i>                         | keine Dekompensation:<br>Dekompensation: | 0<br>1        |
| 5.3:<br>Abstoßungen<br>(> 4 Wochen nach HTx)    | <i>kategorial</i>                         | keine Abstoßung:<br>Abstoßung:           | 0<br>1        |
| 5.4:<br>Neoplasma (PTLD)                        | <i>kategorial</i>                         | keine PTLD:<br>PTLD:                     | 0<br>1        |
| 5.5:<br>Transplantatvaskulopathie<br>(TVP)      | <i>kategorial</i>                         | keine TVP:<br>TVP:                       | 0<br>1        |
| 5.6:<br>Niereninsuffizienz (NI)                 | <i>kategorial</i>                         | keine NI:<br>NI:                         | 0<br>1        |
| 5.7:<br>Sozioökonomischer Status                | <i>kategorial</i>                         | hoch:<br>mittel:<br>niedrig:             | 0<br>0,5<br>1 |

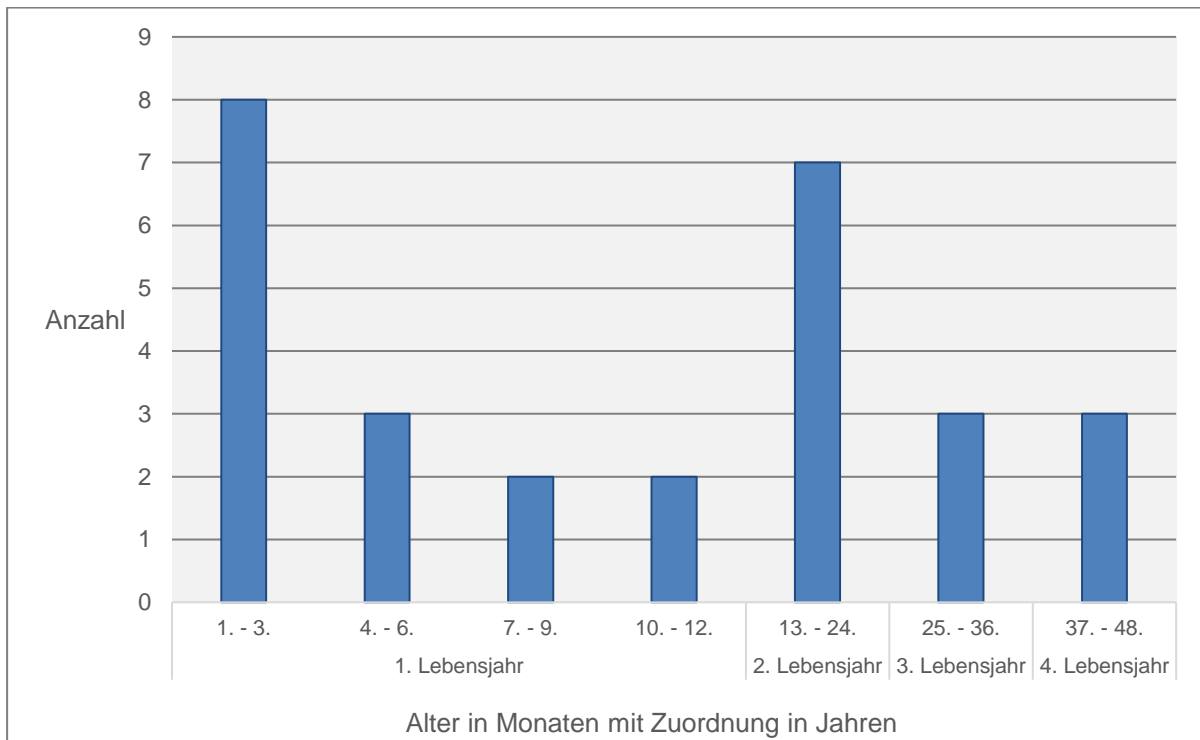
## 6. Ergebnisse

### 6.1 Kollektiv herztransplantierter Kinder

#### 6.1.1 Allgemeines

13 der 28 untersuchten Kinder (46 %) waren Mädchen und 15 (54 %) Jungen. Indikation zur HTx war bei 14 (50 %) ein angeborener Herzfehler und bei ebenfalls 14 eine Kardiomyopathie (CM). Die Gruppe der Patienten mit CHD umfasste 8 Kinder mit Hypoplastischem Linksherzsyndrom, 1 Kind mit Hypoplastischem Rechtsherzsyndrom, 2 Kinder mit einer anderen Form eines univentrikulären Herzens, 1 Kind mit Bland-White-Garland-Syndrom sowie dilatativer Kardiomyopathie, 1 Kind mit Truncus arteriosus communis sowie Klappenvitium und 1 Kind mit hochgradigem, kombinierten Herzklappenvitium. Im Kollektiv der Kinder mit Kardiomyopathie lag bei 10 eine dilatative (35,7 %) und bei 3 eine restriktive Kardiomyopathie (10,7 %) vor. 1 Kind wies eine Kombination aus Dilatation und Restriktion auf.

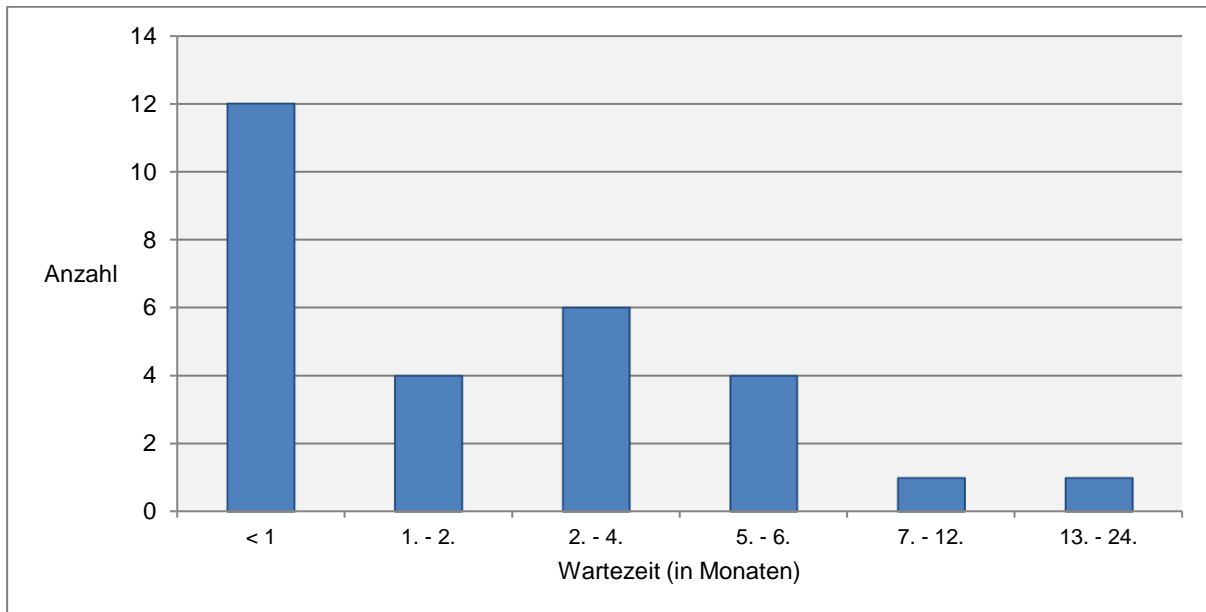
Zur weiteren statistischen Evaluation wurden drei Gruppen gebildet. Hierbei wurde unterschieden zwischen 8 Kindern mit HLHS (29 %), 14 mit CM (50 %) und 6 mit anderen CHD (21 %). Das mediane Alter bei Zeitpunkt der Herztransplantation betrug 10.2 Monate. Das älteste Kind war 57.5 Monate und das jüngste 20 Tage alt (Altersverteilung Abbildung 1).



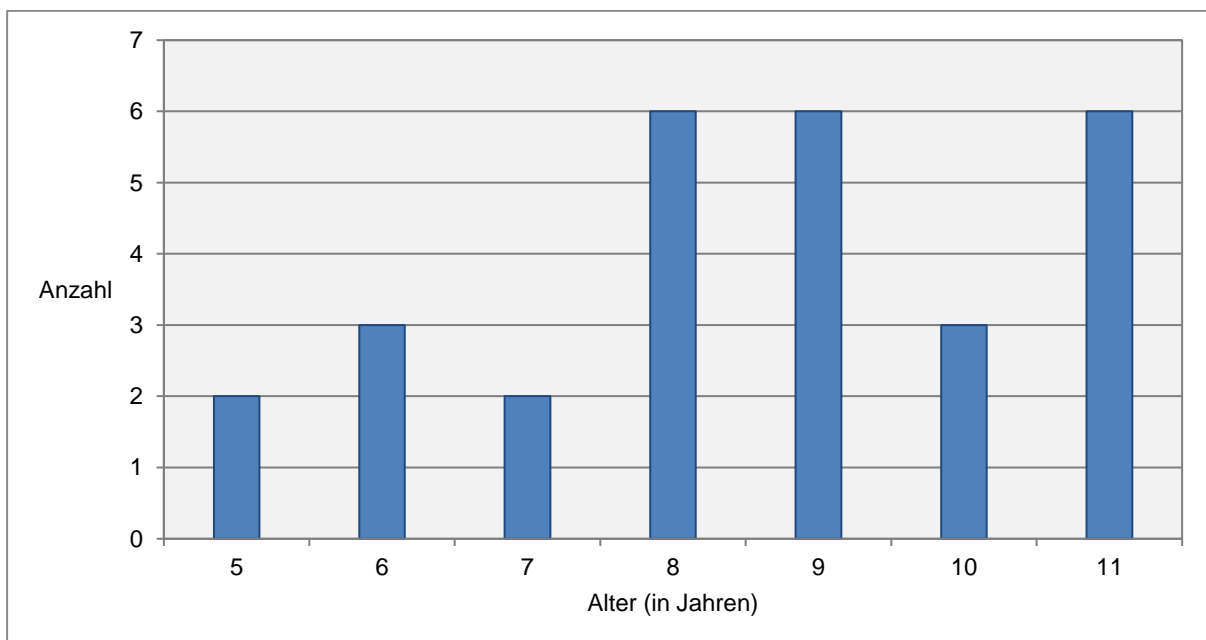
**Abbildung 1: Alter bei HTx (n = 28)**

Die Wartezeit bis zur Transplantation betrug 1 bis 552 Tage (Median: 50 Tage). Bei 12 Kindern (42,9 %) betrug die Wartezeit weniger als einen Monat (Abbildung 2).

Bei Nachuntersuchung waren die Kinder 5.8 bis 11.9 Jahre alt (Median 9.2 Jahre, Abbildung 3). Der zeitliche Abstand zwischen HTx und Nachuntersuchung betrug 4.9 bis 10.5 Jahre (Median 8.0 Jahre).



**Abbildung 2: Wartezeit bis Herztransplantation (n = 28)**



**Abbildung 3: Alter bei Nachuntersuchung (n = 28)**

### 6.1.2 Variablen mit möglichem Einfluss auf Kognition, Motorik, Verhalten und Lebensqualität von herztransplantierten Kindern

Die Beschreibung des Patientenkollektives mit Hilfe der aus den Patientenakten und verschiedenen Datenbanken extrahierten Variablen erfolgt in Tabelle 5.

**Tabelle 5: Prä-, peri- und postoperative Variablen mit möglichem Einfluss auf die neurokognitive, motorische und neurologische Entwicklung sowie das Verhalten herztransplanterter Kinder**

| Variable                        | n         | %    | Mittelwert | Median | Spannweite            |
|---------------------------------|-----------|------|------------|--------|-----------------------|
| <b>PRÄOPERATIV</b>              |           |      |            |        |                       |
| Alter bei HTx (Tage)            | 28        | -    | 463        | 311    | 20 – 1658             |
| Wartezeit (Tage)                | 28        | -    | 87         | 50     | 1 – 552               |
| Schwangerschafts-Dauer (Wochen) | 27        | -    | 39,3       | 40     | 35 – 41               |
| Geburtsgewicht (g)              | 28        | -    | 3438       | 3320   | 2370 – 4470           |
| Geburtslänge (cm)               | 27        | -    | 52         | 52     | 45 – 56               |
| Kopfumfang bei Geburt (cm)      | 14        | -    | 35         | 35     | 33 – 37               |
| Nabelschnur-pH                  | 17        | -    | 7,29       | 7,3    | 7,13 – 7,41           |
| Gewicht bei HTx (g)             | 28        | -    | 7398       | 6120   | 3030 – 15100          |
| Körperlänge bei HTx (cm)        | 27        | -    | 72         | 70     | 48 – 101              |
| Kardiale Eingriffe              | 18 von 28 | 64,3 | -          | -      | -                     |
| Anzahl der kardialen Eingriffe  | 18        | -    | 2,44       | 2      | 1 – 7<br>(gesamt: 44) |
| OP ohne HLM                     | 19 von 28 | 67,9 | -          | -      | -                     |
| OP mit HLM                      | 6 von 28  | 21,4 | -          | -      | -                     |
| Anzahl OPs mit HLM              | 6         | -    | 1,83       | 2      | 1 – 3<br>(gesamt: 11) |
| Medikation Diuretika            | 27 von 28 | 96,4 | -          | -      | -                     |
| Medikation $\beta$ -Blocker     | 15 von 27 | 55,6 | -          | -      | -                     |

| Variable                                     | n         | %    | Mittelwert | Median | Spannweite |
|--|-----------|------|------------|--------|------------|
| <b>PRÄOPERATIV</b>                           |           |      |            |        |            |
| Medikation ACE-Hemmer                        | 20 von 27 | 74,1 | -          | -      | -          |
| Medikation Herzglykoside                     | 23 von 27 | 85,2 | -          | -      | -          |
| Medikation Antikoagulation                   | 10 von 27 | 37,0 | -          | -      | -          |
| Medikation Katecholamine                     | 12 von 27 | 44,4 | -          | -      | -          |
| Medikation Prostaglandine                    | 2 von 27  | 7,4  | -          | -      | -          |
| Medikation Aldosteron-Antagonist             | 24 von 27 | 88,9 | -          | -      | -          |
| Krampfanfälle                                | 3 von 28  | 10,7 | -          | -      | -          |
| Zyanose                                      | 20 von 22 | 90,9 | -          | -      | -          |
| Mechanisches Unterstützungssystem (MCS)      | 3 von 28  | 10,7 | -          | -      | -          |
| Dauer MCS (Tage)                             | 3         | -    | 48         | 56     | 12 – 76    |
| Beatmung                                     | 16 von 26 | 61,5 | -          | -      | -          |
| Dauer Beatmung (Tage)                        | 14        | -    | 12,8       | 8,5    | 2 – 31     |
| Kardiorespiratorische Dekompensation         | 17 von 28 | 61,5 | -          | -      | -          |
| Stationärer Aufenthalt direkt vor HTx (Tage) | 27        | -    | 47         | 41     | 1 – 210    |
| Klinikaufenthalt gesamt vor HTx (Tage)       | 27        | -    | 66         | 54     | 3 – 226    |
| <b>PERIOPERATIV</b>                          |           |      |            |        |            |
| Kardiopulmonale Bypasszeit (CPB, min)        | 28        | -    | 223        | 203    | 130 – 510  |
| Aortenabklemmzeit (min)                      | 28        | -    | 74         | 62     | 29 – 143   |
| Gesamtischämiezeit (min)                     | 28        | -    | 232        | 225    | 82 – 389   |
| Hypothermiezeit (HT, min)                    | 26        | -    | 124        | 101    | 52 – 271   |
| Total-Support-Zeit (= CPB + HT, min)         | 26        | -    | 341        | 305    | 196 – 781  |



| Variable   | n        | %    | Mittelwert | Median | Spannweite  |
|--|----------|------|------------|--------|-------------|
| <b>PERIOPERATIV</b>  |          |      |            |        |             |
| OP-Zeit (min)  | 27       | -    | 404        | 395    | 223 – 698   |
| Anästhesie-Zeit (min)  | 27       | -    | 496        | 482    | 283 – 818   |
| Schnitt-Naht-Zeit (min)  | 27       | -    | 328        | 322    | 188 – 614   |
| Beatmungszeit intraoperativ (min)                              | 27       | -    | 502        | 506    | 289 – 839   |
| Kardiorespiratorische Dekompensation                           | 1 von 28 | 3,6  | -          | -      | -           |
| Minimaler pH   | 27       | -    | 7,32       | 7,33   | 7,00 – 7,51 |
| Maximales Laktat (mmol/l)                                      | 27       | -    | 4,7        | 3,3    | 1,1 – 18,2  |
| Minimale Temperatur (°C)                                       | 28       | -    | 28,2       | 30,5   | 16,2 – 35,0 |
| Tief hypothermer Kreislaufstillstand (DHCA)                    | 3 von 28 | 10,7 | -          | -      | -           |
| Dauer DHCA (min)   | 3        | -    | 57         | 49     | 30 – 91     |
| Spender/Empfänger-Ratio (bezogen auf Gewicht)                  | 27       | -    | 1,58       | 1,42   | 0,89 – 2,73 |
| Verzögerter Thoraxverschluss (DSC)                             | 5 von 28 | 17,9 | -          | -      | -           |
| Dauer DSC (Tage)   | 5        | -    | 5,4        | 6      | 3 – 8       |
| Extrakorporale Membranoxygenierung (ECMO)                      | 6 von 28 | 21,4 | -          | -      | -           |
| Dauer ECMO (Tage)  | 6        | -    | 3,3        | 3      | 1 – 7       |
| Beatmung   | 28       | 100  | -          | -      | -           |
| Dauer Beatmung (Tage)  | 28       | -    | 14         | 5      | 0,5 – 181   |
| Hämodynamisch relevante Abstoßung ≤ 4 Wochen                   | 9 von 28 | 32,1 | -          | -      | -           |
| Dauer bis hämodynamisch relevanter Abstoßung ≤ 4 Wochen (Tage) | 7        | -    | 13         | 12     | 6 – 29      |
| Spender – Alter (Monate)                                       | 11       | -    | 29         | 7      | 0 – 108     |

| Variable                                | n         | %    | Mittelwert | Median | Spannweite    |
|---|-----------|------|------------|--------|---------------|
| <b>PERIOPERATIV</b>                     |           |      |            |        |               |
| Spender – Größe (cm)                    | 27        | -    | 86         | 83     | 50 – 135      |
| Spender – Gewicht (g)                   | 27        | -    | 11748      | 9100   | 2900 – 30.000 |
| Spender – positiver CMV-Status          | 8 von 25  | 32   | -          | -      | -             |
| <b>POSTOPERATIV</b>                     |           |      |            |        |               |
| Aufenthalt Intensivstation (Tage)       | 28        | -    | 31         | 25     | 7 – 145       |
| Aufenthalt Normalstation (Tage)         | 28        | -    | 14         | 16     | 0 – 36        |
| Klinikaufenthalt gesamt (Tage)          | 28        | -    | 45         | 37     | 19 – 181      |
| Transplantations-<br>vaskulopathie      | 9 von 28  | 32,1 | -          | -      | -             |
| Neoplasma (PTLD)                        | 2 von 28  | 7,1  | -          | -      | -             |
| Niereninsuffizienz                      | 17 von 28 | 60,7 | -          | -      | -             |
| Neurologische<br>Komplikationen         | 5 von 28  | 17,9 | -          | -      | -             |
| Pulmonale Hypertension                  | 4 von 28  | 14,3 | -          | -      | -             |
| Arterielle Hypertonie                   | 27 von 28 | 96,4 | -          | -      | -             |
| Abstoßungsreaktion<br>> 4 Wochen        | 10 von 28 | 35,7 | -          | -      | -             |
| Dauer bis Abstoßung (Tage)              | 10        | -    | 572        | 351    | 31 – 1615     |
| Kardiorespiratorische<br>Dekompensation | 0 von 28  | 0    | -          | -      | -             |
| Sozioökonomischer<br>Status:            |           |      |            |        |               |
| Hoch                                    | 11 von 28 | 39,3 | -          | -      | -             |
| Mittel                                  | 14 von 28 | 50,0 | -          | -      | -             |
| Niedrig                                 | 3 von 28  | 10,7 | -          | -      | -             |

### 6.1.3 Erfassung des Intelligenzniveaus

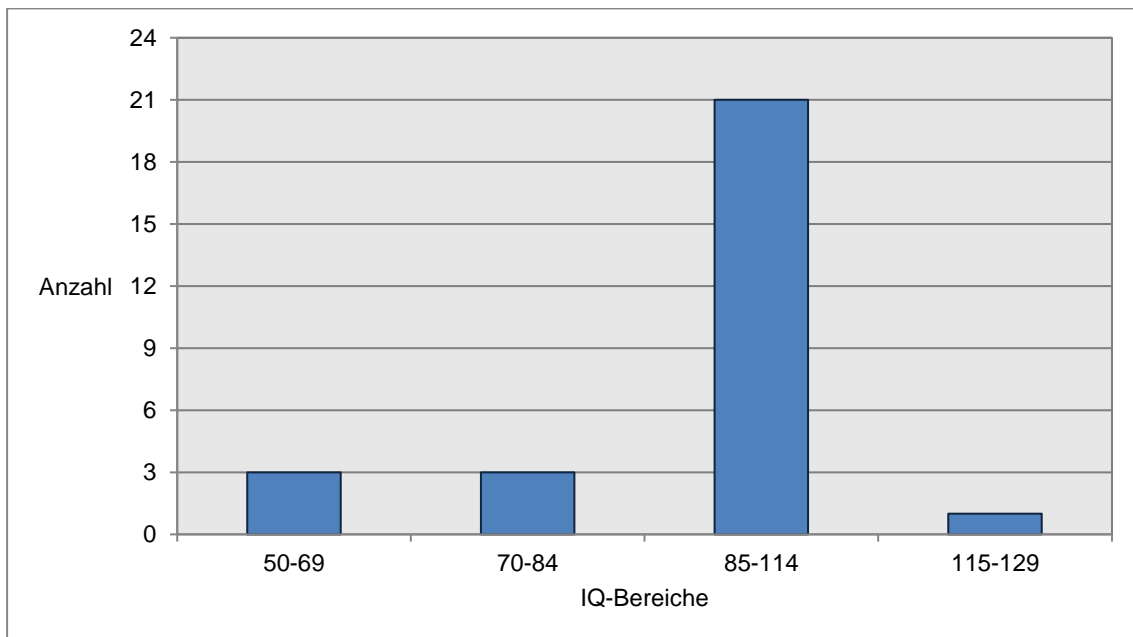
Der mediane IQ im Patientenkollektiv war 98. Der höchste erzielte Testwert betrug 115 und der Niedrigste 54. 7 Kinder (25 %) wiesen einen IQ  $\leq 85$  auf. Bei 3 dieser Kinder (10,7 %) lag der IQ im Bereich grenzwertiger Intelligenz (70 – 84) und bei ebenfalls 3 im Bereich der leichten Intelligenzminderung (50–69) (Abbildung 4).

### 6.1.4 Erfassung des Aufmerksamkeits- und Konzentrationsvermögens

Die Ergebnisse bei Bestimmung der Konzentrations- und Aufmerksamkeitsfähigkeit mittels KKA und d2-R sind in Tabelle 6 dargestellt. Insgesamt wiesen 6 Kinder (21,4 %) ein Prozentrang von  $< 5$  im KKA oder für den Parameter Konzentrationsleistung (KL) im d2-R im Sinne einer klinisch relevanten Konzentrationsstörung auf.

### 6.1.5 Erfassung des motorischen Status

Die Befunde bei Analyse der motorischen Fähigkeiten mittels M-ABC-2 sind ebenfalls in Tabelle 6 zusammengefasst. 46,4 % (13 Kinder) zeigten bei einer oder mehrerer der Fähigkeiten „Handgeschicklichkeit“, „Ballfertigkeiten“ und „Balance“ Ergebnisse im klinisch auffälligen Bereich.



**Abbildung 4: Verteilung des Intelligenzquotienten der herztransplantierten Kinder nach ICD-10 (n = 28)**

**Tabelle 6: Testergebnisse selektive Aufmerksamkeit / Konzentration und Motorik der HTx-Kinder (n = 28)**

| Test<br>(Anz.<br>Kinder) | Zielvariable                     | Mittelwert | Median | Spannweite | Klinik (Anzahl, Prozent)   |                    |
|--------------------------|----------------------------------|------------|--------|------------|----------------------------|--------------------|
|                          |                                  |            |        |            | grenzwertig<br>(PR 6 – 15) | auffällig<br>(≤ 5) |
| KKA<br>(13)              | PR                               | 66,3       | 100    | 1 – 100    | 1<br>(7,7 %)               | 1<br>(7,7 %)       |
| d2-R<br>(15)             | PR Sorgfalt<br>(Fehlerprozent %) | 47         | 50     | 1 – 99     | 0<br>(0 %)                 | 4<br>(26,7 %)      |
|                          | PR Tempo<br>(BZO)                | 28,4       | 18     | 1 – 86     | 1<br>(6,7 %)               | 6<br>(40 %)        |
|                          | PR Konzentration<br>(KL)         | 27,6       | 21     | 1 – 86     | 1<br>(6,7 %)               | 5<br>(33,3 %)      |
| M-ABC-2<br>(28)          | PR<br>Geschicklichkeit           | 16,8       | 9      | 0,1 – 84   | 5<br>(17,9 %)              | 13<br>(46,4 %)     |
|                          | PR<br>Ballfertigkeiten           | 28,4       | 25     | 0,1 – 91   | 3<br>(10,7 %)              | 8<br>(28,6 %)      |
|                          | PR<br>Balance                    | 20,2       | 12,5   | 0,1 – 91   | 4<br>(14,3 %)              | 10<br>(35,7 %)     |
|                          | PR<br>Gesamt                     | 15,5       | 9      | 0,1 – 63   | 6<br>(21,4 %)              | 13<br>(46,4 %)     |

### 6.1.6 Erfassung des neurologischen Status

Die neurologische Untersuchung zeigte bei 3 Kindern (10,7 %) ein funktionell relevantes neurologisches Defizit. Bei zwei Kindern fand sich eine linksseitige Hemiparese und bei einem Kind eine milde hypoton-ataktische Tetraparese. Bei 2 dieser 3 Kinder lag der IQ im Bereich grenzwertiger Intelligenz (74 und 72). Das dritte Kind erzielte einen IQ im Bereich der leichten Intelligenzminderung (54). Alle 3 Kinder besuchten eine Förderschule. Die beiden Patienten mit IQ-Werten im Bereich grenzwertiger Intelligenz besuchten eine Schule für Körperbehinderte und das Kind mit dem niedrigsten IQ eine Schule für geistig Behinderte. Bei allen dreien war es im postoperativen Verlauf zu einer Hirnblutung oder einem Hirninfarkt gekommen, zudem litten alle drei unter einer Epilepsie.

### 6.1.7 Erfassung von Verhaltensmerkmalen

Die Ergebnisse der Auswertung der CBCL (n = 27) sind in Tabelle 7 wiedergegeben. Bei mehr als einem Drittel der Kinder (37 %) lagen klinisch auffällige Befunde bzgl. der Gesamtheit von Verhaltensausrprägungen vor. Am häufigsten fanden sich mit 40,7 %

(11 Kinder) internalisierende Probleme. Klinisch auffällige Aufmerksamkeitsprobleme bestanden bei 6 Kindern (22,2 %).

**Tabelle 7: Ergebnisse des Elternfragebogens CBCL/4-18 des HTx-Kollektivs (n = 27)**

| Kategorie                      | Mittelwert | Median | Spannweite | Anz. (%)<br>grenzwertig | Anz. (%)<br>auffällig |
|--------------------------------|------------|--------|------------|-------------------------|-----------------------|
| <i>Gesamt</i>                  | 61,8       | 59     | 44 – 79    | 3<br>(11,1 %)           | 10<br>(37 %)          |
| <i>Internalisierend</i>        | 62,1       | 63     | 45 – 80    | 8<br>(29,6 %)           | 11<br>(40,7 %)        |
| <i>Externalisierend</i>        | 56,3       | 56     | 35 – 74    | 4<br>(14,8 %)           | 5<br>(18,5 %)         |
| <i>Soziale Probleme</i>        | 61,7       | 59     | 50 – 80    | 3<br>(11,1 %)           | 6<br>(22,2 %)         |
| <i>Aufmerksamkeitsprobleme</i> | 62,9       | 63     | 50 – 80    | 3<br>(11,1 %)           | 6<br>(22,2 %)         |

Bei Vergleich der mittels KKA oder d2-R ermittelten Konzentrationsleistungen und der elterlichen Einschätzung zeigte sich eine überwiegende Übereinstimmung. 23 der 27 Elternteile bewerteten die Fragen konform zum Testwert (85,2 %). Nur 2 Eltern gingen nicht von Aufmerksamkeitsproblemen aus, obwohl ihre Kinder klinisch auffällige Ergebnisse im Test erzielten (7,4 %). Die gleiche Anzahl von Eltern (7,4 %) vermutete eine Aufmerksamkeitsstörung bei ihrem Kind, obwohl es ein unauffälliges Ergebnis in der KKA oder im d2-R erzielte (Tabelle 8).

**Tabelle 8: Vergleich der Testergebnisse KKA / d2-R (Konzentrationsleistung KL) mit der elterlichen Einschätzung der Aufmerksamkeit (CBCL/4-18)**

| KKA / d2-R (KL) –<br>Test Kinder | CBCL (AP) – Einschätzung Eltern: |                    | <u>Gesamt:</u> |
|----------------------------------|----------------------------------|--------------------|----------------|
|                                  | <i>auffällig</i>                 | <i>unauffällig</i> |                |
| <i>auffällig</i>                 | 4<br>(14,8 %)                    | 2<br>(7,4 %)       | 6<br>(22,2 %)  |
| <i>unauffällig</i>               | 2<br>(7,4 %)                     | 19<br>(70,4 %)     | 21<br>(77,8 %) |
| <u>Gesamt:</u>                   | 6<br>(22,2 %)                    | 21<br>(77,8 %)     | 27<br>(100 %)  |

### 6.1.8 Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität

Die Ergebnisse der Auswertung der SF-36-Fragebögen (n = 26) sind in Tabelle 9 dargestellt. Insgesamt wurde die Lebensqualität der herztransplantierten Kinder als gut eingeschätzt. Die Analyse der Summenskala KSK (Körperliche Gesundheit) ergab für 5 Kinder (19,2 %) Werte unterhalb und für 2 Kinder (7,7 %) Werte, die oberhalb einer Standardabweichung der Normkollektivs lagen. Bei Auswertung der Skala PSK (Psychische Gesundheit) erzielten jeweils 2 Kinder Werte, die unterhalb oder oberhalb einer Standardabweichung des Normkollektivs lagen (jeweils 7,7 %).

**Tabelle 9: Ergebnisse des Elternfragebogens SF-36 des HTx-Kollektivs (n = 26)**

| <b>Subskalen:</b>    | Mittelwert | Median | Minimum | Maximum |
|----------------------|------------|--------|---------|---------|
| <i>KÖFU</i>          | 79,8       | 95     | 15      | 100     |
| <i>KÖRO</i>          | 80,8       | 100    | 0       | 100     |
| <i>SCHM</i>          | 86         | 100    | 24      | 100     |
| <i>AGES</i>          | 50,3       | 47     | 20      | 97      |
| <i>VITA</i>          | 67,3       | 70     | 15      | 100     |
| <i>SOFU</i>          | 80,3       | 87,5   | 25      | 100     |
| <i>EMRO</i>          | 87,2       | 100    | 0       | 100     |
| <i>PSYC</i>          | 75,5       | 76     | 48      | 92      |
| <b>Summenskalen:</b> |            |        |         |         |
| <i>KSK</i>           | 47,5       | 50,5   | 21,5    | 61,3    |
| <i>PSK</i>           | 49,2       | 50,1   | 23      | 64      |

### **6.1.9 Erfassung der psychischen Belastung der Eltern**

Bei Anwendung des BDI-II ( $n = 27$ ) wurden im Patientenkollektiv im Median 7 Punkte erzielt. Der höchste Wert betrug 18 und der niedrigste 0 Punkte. Bei 9 Elternpaaren (33,3 %) fanden sich Hinweise für eine minimale und bei 2 Elternpaaren (7,4 %) für eine leichte Depression.

Die Auswertung des BSI ( $n = 27$ ) ergab einen medianen Gesamt-T-Wert ( $T_{\text{GSI}}$ ) von 48 (Spannweite 21 – 74). Bei 8 Eltern (29,6 %) fanden sich Hinweise für psychische Auffälligkeiten. So erreichten 7 einen T-Wert von über 63, während bei einem weiteren Elternteil mehr als eine Subskala mit  $T \geq 63$  bewertet wurde, was ebenfalls als psychisch auffällig kategorisiert wird.

Zusammengefasst fand sich ein auffälliges Ergebnis bei 11 Eltern (40,7 %) in jeweils einem der beiden Tests und bei 12 (44,4 %) in Zusammenschau beider Selbsteinschätzungsbögen.

### **6.1.10 Erfassung des sozioökonomischen Status**

Hinsichtlich der Analyse des sozioökonomischen Status als Einflussvariable auf neurokognitive und motorische Entwicklung sowie Verhalten und Lebensqualität wurde der höchste Bildungsabschluss der Eltern anhand einer dreigliedrigen Einteilung erfasst: Ein niedriger Status (Fehlen einer abgeschlossenen Ausbildung) lag bei 3 Eltern (10,7 %) vor, ein mittlerer sozioökonomischer Status (Mittlere Reife und/oder abgeschlossene Berufsausbildung) wurde von 14 Eltern (50,0 %) angegeben und 11 der 28 Eltern (39,3 %) hatten einen hohen Status im Sinne eines gymnasialen Abschlusses und/oder Studiums.

23 Väter (82,1 %) waren zum Zeitpunkt der Befragung ganztags berufstätig, ein Vater war arbeitslos (3,6 %), ein weiterer Vater berentet (3,6 %) und bei zweien (7,1 %) war die Arbeitssituation nicht bekannt. Der überwiegende Anteil der Mütter (19, entsprechend 67,9 %) arbeitete in Teilzeit. Fünf Mütter (17,9 %) waren als Hausfrau tätig, eine Mutter (3,6 %) absolvierte eine Berufsausbildung und drei Mütter (10,7 %) arbeiteten in Vollzeit.

20 der 28 befragten Eltern waren verheiratet (71,4 %), 23 (82,1 %) gaben an, nicht alleinerziehend zu sein. 22 der herztransplantierten Kinder (78,6 %) wuchsen mit weiteren Geschwistern auf.

### 6.1.11 Beschulung und Fördermaßnahmen der herztransplantierten Kinder und Vergleich mit den Testergebnissen

Vier der 28 Kinder gingen zum Untersuchungszeitpunkt noch in den Kindergarten (14,3 %); zwei dieser Kinder besuchten eine integrative Kindertagesstätte. 19 Kinder besuchten die Regelschule (67,9 %); drei dieser Kinder (15,8 %) wurden integrativ beschult. 5 Kinder (26,3 %), die die Regelschule besuchten, erreichten im CFT 20-R IQ-Werte von 76, 85, 86, 87 und 88. Bei den 2 Patienten mit IQ-Werten von 76 und 85 war also eine Fehlbeschulung nicht auszuschließen (Tabelle 10).

Fünf Kinder (17,9 %) gingen auf eine Förderschule. Zwei besuchten eine Schule für Körperbehinderte (IQ-Werte von 72 und 74). Jeweils ein Kind wurde in einer Heilpädagogischen Schule (IQ von 55), in einer Schule für geistig Behinderte (IQ von 54) oder in einer Sprachförderschule (IQ von 102) beschult. Bei dem Kind mit einem IQ von 102 erscheint eine Fehlbeschulung möglich. Zusammengefasst wurden 3 der 24 untersuchten Schulkinder (12,5 %) möglicherweise nicht optimal beschult (Tabelle 10).

Von den 28 Kindern erhielten zum Untersuchungszeitpunkt 14 Kinder (50 %) Fördermaßnahmen (Tabelle 11).

**Tabelle 10: Besuchte Schulform in Abhängigkeit vom IQ (n = 28)**

| <b>IQ</b>             | <b>n</b>                    | <b><i>Kinder-<br/>garten</i></b> | <b><i>Regel-<br/>schule</i></b> | <b><i>Förder-<br/>schule</i></b> | <b>richtig<br/>beschult</b>  | <b>möglicherweise<br/>falsch beschult</b> |
|-----------------------|-----------------------------|----------------------------------|---------------------------------|----------------------------------|------------------------------|---|
| <b>&gt; 85</b>        | 21<br>(75 %)                | 3                                | 17                              | 1                                | 17<br>(94 %)                 | 1<br>(6 %)                                |
| <b>70 – 85</b>        | 4<br>(14,3 %)               | 0                                | 2                               | 2                                | 2<br>(50 %)                  | 2<br>(50 %)                               |
| <b>50 – 69</b>        | 3<br>(10,7 %)               | 1                                | 0                               | 2                                | 2<br>(100 %)                 | 0<br>(0 %)                                |
| <b><u>Gesamt:</u></b> | <b>28</b><br><b>(100 %)</b> | <b>4</b>                         | <b>19</b>                       | <b>5</b>                         | <b>21</b><br><b>(87,5 %)</b> | <b>3</b><br><b>(12,5 %)</b>               |



Tabelle 11: Übersicht und Verteilung von Fördermaßnahmen (n = 28)

| Fördermaßnahme                  | n  | %  |
|---------------------------------|----|----|
| <b>Gesamt</b>                   | 14 | 50 |
| <b>Physiotherapie</b>           | 4  | 14 |
| <b>Ergotherapie</b>             | 8  | 29 |
| <b>Logopädie</b>                | 6  | 21 |
| <b>Psychologische Betreuung</b> | 2  | 7  |
| <b>Therapeutisches Reiten</b>   | 3  | 11 |
| <b>Frühförderung</b>            | 1  | 4  |

Bei Vergleich der motorischen Fördermaßnahmen mit dem Gesamtergebnis des M-ABC-2 erhalten 6 der 13 Kinder (46,2 %) mit klinisch auffälligem Gesamtwert keine adäquate Förderung (Tabelle 12).

Tabelle 12: Motorische Fördermaßnahmen (Physiotherapie, Ergotherapie, Therapeutisches Reiten) in Relation zum Gesamtwert des M-ABC-2 (n = 28)

| <b>M-ABC-2 Gesamt<br/>(PR)</b> | <b>Anzahl</b> | <b>Motorische<br/>Fördermaßnahmen</b> | <b>Keine motorische<br/>Förderung</b> |
|--------------------------------|---------------|---------------------------------------|---------------------------------------|
| <b>≤ 5</b>                     | 13 (46,4 %)   | 7 (53,8 %)                            | <b>6 (46,2 %)</b>                     |
| <b>6 – 15</b>                  | 6 (21,4 %)    | 2 (33,3 %)                            | <b>4 (66,7 %)</b>                     |
| <b>&gt; 15</b>                 | 9 (32,1 %)    | 3 (33,3 %)                            | 6 (66,7 %)                            |
| <b>Gesamt:</b>                 | 28 (100 %)    | 12 (42,9 %)                           | 16 (57,1 %)                           |

## **6.2 Vergleichskollektiv**

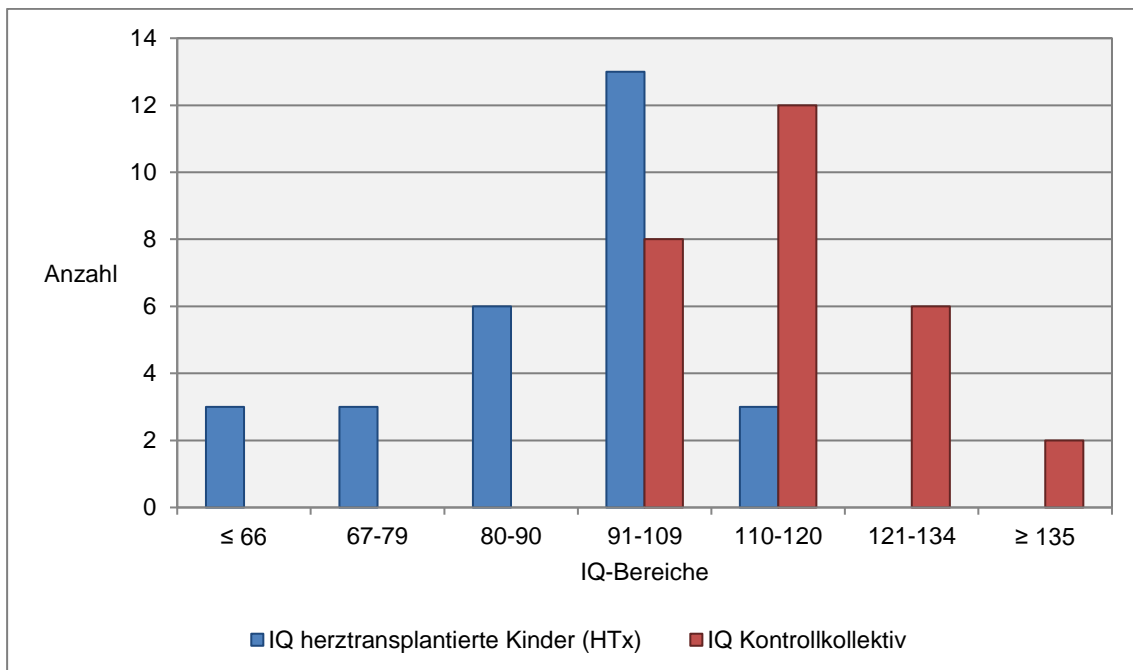
Im Vergleichskollektiv gesunder Kinder betrug der IQ im Median 115. Der höchste erzielte IQ betrug 144 und der niedrigste 96. Alle schulpflichtigen Kinder besuchten die Regelschule. Die Ergebnisse hinsichtlich Konzentrationsvermögen, motorischer Fähigkeiten, Ausprägung von Verhaltensmerkmalen sowie Lebensqualität sind im Detail in den Tabellen 23 – 25 im Anhang (14. D) dargestellt. Lediglich ein Kind erzielte im M-ABC-2 in der Fähigkeit „Ballfertigkeiten“ einen auffälligen Wert. Alle Kinder erreichten im KKA oder im d2-R Prozentränge von mindestens 6, bis auf ein Kind erzielten alle Probanden Prozentränge größer 15. Im Unterschied dazu fanden sich bei Auswertung der CBCL/4-18 bei fünf Kindern (17,9 %) internalisierende und bei drei Kindern (10,7 %) externalisierende Verhaltensauffälligkeiten. Die Auswertung des SF-36 hinsichtlich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität ergab durchschnittlich sowie im Median in allen Subskalen und in den beiden Summenscores sehr hohe Werte als Ausdruck einer durch- bis überdurchschnittlichen Lebensqualität der Kinder (Tabelle 25): In der körperlichen Summenskala lagen alle Werte oberhalb des normativen Mittelwertes von 50, bei 4 Kindern lag der Wert zudem oberhalb einer Standardabweichung. Bei gemeinsamer Auswertung von BDI-II und BSI war bei insgesamt 7 Eltern (25,0 %) ein auffälliges Ergebnis festzustellen.

### 6.3 Vergleich von Patienten- und Vergleichskollektiv

Die Verteilung der IQ-Werte für die Gruppe herztransplantierte Kinder und das Kollektiv gesunder Kinder ist graphisch in Abbildung 5 wiedergegeben. Mittelwerte und Standardabweichungen für die Zielvariablen des CFT 1 / CFT 20-R (Intelligenz), des KKA / d2-R (Konzentration) und des M-ABC-2 (Motorik) der beiden Gruppen sind zudem in Tabelle 13 dargestellt.

Die beiden Kollektive unterschieden sich in allen durchgeführten Tests und Subtests mindestens signifikant. Der Vergleich des IQ fiel höchst signifikant aus. Zwar lag der mittlere IQ der Patientengruppe mit 91.4 im Bereich durchschnittlicher Intelligenz, doch wiesen die gesunden Kinder einen im Median hohen IQ von 115 (Spannweite 96 – 144) auf.

Neben den signifikanten bis hoch signifikanten Ergebnissen bei Vergleich der Aufmerksamkeitsleistung waren besonders die p-Werte bei der Analyse des Motoriktests auffällig: Hier fanden sich durchweg höchst signifikante Werte sowohl für den Gesamttestwert als auch für alle Subtests.



**Abbildung 5: Gegenüberstellung der Verteilung des Intelligenzquotienten (IQ) beider Kollektive (jeweils n = 28)**

**Tabelle 13: Vergleich IQ / Aufmerksamkeit / Motorik zwischen beiden Kollektiven (n = 28)**

| Zielparameter (Test)                 | Subtest                                  | Kollektiv HTx (n = 28) | Kontrolle (n = 28) | p                |
|--------------------------------------|--|------------------------|--------------------|------------------|
| <b>IQ,<br/>(CFT-1, CFT 20-R)</b>     | -  | 91,4 ± 17,0            | 115,3 ± 12,0       | <b>&lt; .001</b> |
| <b>Aufmerksamkeit<br/>(KKA, PR)</b>  | -  | 66,3 ± 39,9            | 92,3 ± 18,8        | <b>&lt; .05</b>  |
| <b>Aufmerksamkeit<br/>(d2-R, PR)</b> | <i>Sorgfalt<br/>(Fehlerprozent F%)</i>   | 47,0 ± 36,7            | 77,3 ± 21,8        | <b>&lt; .05</b>  |
|                                      | <i>Tempo<br/>(BZO)</i>                   | 28,4 ± 30,7            | 53,6 ± 30,5        | <b>&lt; .05</b>  |
|                                      | <i>Konzentrations-<br/>leistung (KL)</i> | 27,6 ± 26,3            | 60,7 ± 26,5        | <b>&lt; .01</b>  |
| <b>Motorik,<br/>(M-ABC-2, PR)</b>    | <i>Hand-<br/>geschicklichkeit</i>        | 16,8 ± 22,0            | 76,6 ± 18,6        | <b>&lt; .001</b> |
|                                      | <i>Ballfertigkeiten</i>                  | 28,4 ± 25,3            | 58,2 ± 28,4        | <b>&lt; .001</b> |
|                                      | <i>Balance</i>                           | 20,2 ± 24,3            | 66,1 ± 26,9        | <b>&lt; .001</b> |
|                                      | <i>Gesamt</i>                            | 15,5 ± 21,2            | 75,4 ± 19,7        | <b>&lt; .001</b> |

Die Befunde bei Vergleich der beiden Gruppen hinsichtlich Ausprägung von Verhaltensmerkmalen und –problemen sind in Tabelle 14 dargestellt. Auch hier unterschieden sich die beiden Kollektive deutlich. Mit Ausnahme der Skala externalisierende Auffälligkeiten wies die Gruppe der herztransplantierten Kinder sowohl für die Skala Gesamtheit der Probleme als auch für alle Subkategorien der CBCL/4-18 signifikant höhere Werte auf.

**Tabelle 14: Vergleich von Verhaltensauffälligkeiten (CBCL/4-18) zwischen beiden Kollektiven**

| Zielparameter                    | Kategorie                      | Kollektiv HTx | Kontrolle  | p                |
|----------------------------------|--------------------------------|---------------|------------|------------------|
| <b>Verhalten<br/>(CBCL/4-18)</b> | <i>Gesamt</i>                  | 61,8 ± 9,0    | 54,9 ± 8,6 | <b>&lt; .01</b>  |
|                                  | <i>Internalisierend</i>        | 62,1 ± 8,4    | 54,9 ± 8,7 | <b>&lt; .01</b>  |
|                                  | <i>Externalisierend</i>        | 56,3 ± 9,4    | 52,2 ± 8,0 | <i>n. s.</i>     |
|                                  | <i>Soziale Probleme</i>        | 61,7 ± 9,2    | 54,1 ± 6,1 | <b>&lt; .01</b>  |
|                                  | <i>Aufmerksamkeitsprobleme</i> | 62,9 ± 10,1   | 54,2 ± 5,5 | <b>&lt; .001</b> |

Auch bei Auswertung der Fragebögen bzgl. der gesundheitsbezogenen Lebensqualität der Kinder (SF-36) zeigten sich mit Ausnahme der Subskalen „Körperliche Rollenfunktion“, „Schmerzen“ und „Emotionale Rollenfunktion“ deutliche Unterschiede. Insbesondere in den Bereichen „Körperliche Funktionsfähigkeit“, „Allgemeine Gesundheitswahrnehmung“ und konsekutiv in der zusammenfassenden Skala „Körperliche Summenskala“ wiesen die herztransplantierten Kinder signifikant niedrigere Werte auf (Tabelle 15).

Die Analyse der psychischen Belastung von Eltern herztransplantiert und gesunder Kinder mittels BDI und BSI-II ergab divergierende Befunde (Tabelle 15). So fiel bei Vergleich des Gesamttestwerts des Fragebogens BDI-II ein hoch signifikanter Unterschied der elterlichen Belastung auf, während die beiden Zielparameter des BSI keinen statistisch relevanten Unterschied bzgl. des psychischen Befindens der Eltern zeigten.

Tabelle 15: Vergleich SF-36 / BDI-II / BSI zwischen beiden Kollektiven

| Zielparameter                                     | Kategorie     | Kollektiv HTx | Kontrolle   | p                |
|---|---------------|---------------|-------------|------------------|
| <b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-36)</b> | <i>KÖFU</i>   | 79,8 ± 25,0   | 99,6 ± 1,3  | <b>&lt; .001</b> |
|   | <i>KÖRO</i>   | 91,3 ± 35,6   | 100,0 ± 0   | <i>n. s.</i>     |
|   | <i>SCHM</i>   | 86,0 ± 22,6   | 94,9 ± 13,5 | <i>n. s.</i>     |
|   | <i>AGES</i>   | 50,3 ± 22,7   | 90,4 ± 11,2 | <b>&lt; .001</b> |
|   | <i>VITA</i>   | 67,3 ± 18,3   | 82,7 ± 12,9 | <b>&lt; .01</b>  |
|   | <i>SOFO</i>   | 80,3 ± 23,8   | 97,8 ± 6,9  | <b>&lt; 0.01</b> |
|   | <i>EMRO</i>   | 87,2 ± 29,9   | 94,0 ± 20,4 | <i>n. s.</i>     |
|   | <i>PSYC</i>   | 75,5 ± 11,7   | 84,4 ± 11,0 | <b>&lt; .01</b>  |
|   | <i>KSK</i>    | 47,5 ± 10,8   | 57,3 ± 2,9  | <b>&lt; .001</b> |
|   | <i>PSK</i>    | 49,2 ± 9,0    | 55,0 ± 7,4  | <b>&lt; .05</b>  |
| <b>Psychische Belastung der Eltern</b>            | <i>BDI-II</i> | 7,4 ± 4,8     | 3,9 ± 4,2   | <b>&lt; .01</b>  |
|   | <i>BSI</i>    | 48,9 ± 14,7   | 45,9 ± 10,4 | <i>n. s.</i>     |

## 6.4 Detektion von Risikoindikatoren

### 6.4.1 Analyse der Risikoindikatoren I – Einzeluntersuchung

Zunächst wurde der mögliche Zusammenhang jeder der 78 erhobenen Variablen mit den Zielvariablen in den Bereichen Intelligenz, Konzentrationsleistung und Motorik untersucht. In Tabelle 16 sind die signifikanten Korrelationen zwischen den einzelnen erhobenen Variablen und dem anhand von CFT 1 / CFT 20-R ermittelten IQ, dem Prozentrang der KKA / des d2-R (Konzentrationsleistung) sowie dem Gesamtestwert (Prozentrang) des M-ABC-2 aufgelistet. Nicht statistisch relevante Korrelationen ( $p > 0.05$ ) sind nicht aufgeführt.

Hierbei ergaben sich Hinweise für einen Zusammenhang zwischen präoperativer kardiorespiratorischer Dekompensation einerseits sowie kognitivem und motorischem Status und Konzentrationsleistung in der Nachuntersuchung andererseits. So fanden sich signifikante Korrelationen zwischen einer präoperativen kardialen Dekompensation und dem erzielten Prozentrang im Aufmerksamkeitstest und dem erreichten Gesamtestwert im M-ABC-2. Darüber hinaus korrelierte die Häufigkeit solcher Dekompensationen statistisch relevant mit dem IQ.

Des Weiteren fanden sich signifikante Zusammenhänge zwischen dem Verhältnis aus Spender-/Empfängergewicht und Konzentrationsleistung sowie dem Alter des Spenders und dem IQ. Weitere Korrelationen waren zwischen der Variablen Organabstoßung innerhalb der ersten 4 Wochen nach Herztransplantation und dem IQ sowie dem Prozentrang im Aufmerksamkeitstest festzustellen. Schließlich fand sich zudem ein statistisch relevanter Zusammenhang zwischen dem Auftreten von präoperativen Krampfanfällen und dem Intelligenzquotienten.

**Tabelle 16: Statistisch auffällige Testergebnisse der Einzelindikatorenanalyse von IQ / Aufmerksamkeit / Motorik in Abhängigkeit eines Risikoindikators**

| Variable   | IQ                       |            | Aufmerksamkeit           |            | Motorik  |            |
|--|--------------------------|------------|--------------------------|------------|----------|------------|
|  | metrisch                 | kategorial | metrisch                 | kategorial | metrisch | kategorial |
| Kardiorespiratorische Dekompensation präoperativ                 | -                        | -          | -                        | p = 0.024  | -        | p = 0.022  |
| Häufigkeit der kardiorespiratorischen Dekompensation präoperativ | r = - 0,50;<br>p = 0.022 | -          | -                        | -          | -        | -          |
| S/E-Ratio  | -                        | -          | r = - 0,55;<br>p = 0.035 | -          | -        | -          |
| Spender: Alter   | r = - 0,66;<br>p = 0.026 | -          | -                        | -          | -        | -          |
| Hämodynamisch relevante Abstoßungen ≤ 4 Wochen nach HTx          | -                        | p = 0.003  | -                        | p = 0.016  | -        | -          |
| Krampfanfall präoperativ   | -                        | 0.041      | -                        | -          | -        | -          |

#### **6.4.2 Analyse der Risikoindikatoren II – Dichotomisierung des Kollektivs herztransplantierter Kinder am IQ ≤ 85**

Mittels Dichotomisierung an einem IQ ≤ 85, also dem IQ-Wert, der den Bereich durchschnittlicher Intelligenz von dem grenzwertiger Intelligenz trennt, wurde eine Gruppe von 7 Kindern (25 %) mit einem IQ ≤ 85 und eine Gruppe von 21 Patienten (75 %) mit einem IQ > 85 gebildet. Errechnete statistisch relevante Unterschiede für einzelne Variablen sind in Tabelle 17 dargestellt.

In Übereinstimmung mit den Ergebnissen bei Durchführung der Einzelindikatorenanalyse fanden sich signifikante Unterschiede zwischen den beiden Gruppen für Variablen, die mit einem Missverhältnis von Spender- und Empfängerherzgröße assoziiert sind oder sein könnten. Ebenfalls wie bei der Einzelindikatorenanalyse



fanden sich hochsignifikante Auffälligkeiten bezüglich einer Transplantatabstoßung in der Akutphase (innerhalb 4 Wochen nach HTx). Ferner war ein signifikanter Zusammenhang mit der Dauer bis zur Abstoßung detektierbar. Darüber hinaus wurden Patienten mit einem IQ-Wert im Bereich durchschnittlicher Intelligenz in einem signifikant jüngeren Alter transplantiert. Zudem fanden sich neurologische Komplikationen statistisch relevant häufiger bei Kindern mit einem  $\text{IQ} \leq 85$ . Im Unterschied zur Einzelindikatorenanalyse ergaben sich bei Dichotomisierung am IQ-Wert 85 keine Hinweise für wesentliche Zusammenhänge mit dem Auftreten von Krampfanfällen vor HTx oder einer vor Transplantation aufgetretenen kardiorespiratorischen Dekompensation.

**Tabelle 17: Statistisch auffällige Ergebnisse des Vergleichs der beiden HTx-Gruppen nach Dichotomisierung bei  $\text{IQ} \leq 85$  in Bezug auf mögliche den IQ beeinflussende Risikoindikatoren**

|  | <b>IQ <math>\leq 85</math></b>       | <b>IQ <math>&gt; 85</math></b>        | <b>p-Wert</b>    |
|--|--------------------------------------|---------------------------------------|------------------|
| S/E-Ratio                                    | 1,98 $\pm$ 0,69<br>(n = 7)           | 1,45 $\pm$ 0,50<br>(n = 20)           | <b>0.039</b>     |
| Spender: Alter<br>(Monate)                   | 95,5 $\pm$ 17,8<br>(n = 2)           | 14,7 $\pm$ 18,6<br>(n = 9)            | <b>&lt; .001</b> |
| Spender: Größe<br>(cm)                       | 106,4 $\pm$ 27,4<br>(n = 7)          | 78,4 $\pm$ 21,5<br>(n = 20)           | <b>0.01</b>      |
| Größe bei HTx<br>(cm)                        | 82,3 $\pm$ 16,2<br>(n = 7)           | 68,5 $\pm$ 14,6<br>(n = 21)           | <b>0.046</b>     |
| Geburtsgewicht<br>(g)                        | 3884 $\pm$ 420<br>(n = 7)            | 3289 $\pm$ 414<br>(n = 21)            | <b>0.003</b>     |
| Geburtslänge<br>(cm)                         | 54,2 $\pm$ 2,1<br>(n = 6)            | 51,4 $\pm$ 2,5<br>(n = 21)            | <b>0.021</b>     |
| Abstoßungen $\leq$ 4 Wochen                  | 0,86 $\pm$ 0,38<br>(6 von 7, 85,7 %) | 0,14 $\pm$ 0,36<br>(3 von 21, 14,3 %) | <b>0.001</b>     |
| Dauer bis Abstoßung nach<br>Akutphase (Tage) | 107,7 $\pm$ 105,1<br>(n = 3)         | 674,5 $\pm$ 625,8<br>(n = 8)          | <b>0.039</b>     |
| Alter bei HTx<br>(Monate)                    | 24,8 $\pm$ 17,4<br>(n = 7)           | 12,0 $\pm$ 13,2<br>(n = 21)           | <b>0.05</b>      |
| Neurologische<br>Komplikationen nach HTx     | 0,43 $\pm$ 0,53<br>(3 von 7, 42,7 %) | 0,10 $\pm$ 0,30<br>(2 von 21, 9,5 %)  | <b>0.046</b>     |

### 6.4.3 Analyse der Risikoindikatoren III – Berechnung eines Risikoindex

Tabelle 18 fasst die Mittelwerte, Standardabweichungen und Spannweiten der anhand von 33 ausgewählten Risikoindikatoren gebildeten fünf „Cluster“ zusammen (Übersicht über die Komponentenverteilung der Cluster siehe Tabelle 4).

Bei Prüfung der Komponenten auf einen Zusammenhang untereinander zeigte sich, dass die Komponente 1 („präoperativ 1“) positiv mit den Komponenten 2 („präoperativ 2“) und 3 („perioperativ 1“) korrelierte, sodass Cluster 1 möglicherweise ein Prädiktor für die beiden anderen Komponenten sein kann. Dabei ist insbesondere der Zusammenhang der 1. präoperativen Komponente mit der 2. präoperativen Komponente medizinisch-fachlich denkbar (Tabelle 19).

**Tabelle 18: Deskription der Komponenten zur Berechnung eines Risikoindex**

| Komponente         | Mittelwert | Standardabweichung | Spannweite |
|--------------------|------------|--------------------|------------|
| 1.) präoperativ 1  | 2,2        | 1,3                | 0 – 4      |
| 2.) präoperativ 2  | 3,0        | 1,8                | 0 – 7      |
| 3.) perioperativ 1 | 2,0        | 1,6                | 0 – 5      |
| 4.) perioperativ 2 | 1,5        | 1,1                | 0 – 3      |
| 5.) postoperativ   | 1,9        | 1,1                | 0,5 – 5    |

**Tabelle 19: Prüfung auf Korrelationen der Komponenten zur Berechnung eines Risikoindex**

| Komponente  | 1<br>(präoperativ 1) | 2<br>(präoperativ 2) | 3<br>(perioperativ 1) | 4<br>(perioperativ 2) | 5<br>(postoperativ) |
|---|----------------------|----------------------|-----------------------|-----------------------|---------------------|
| 1<br>(präoperativ 1)                              | 1,00                 | <b>0,41</b>          | <b>0,39</b>           | 0,16                  | - 0,13              |
| 2<br>(präoperativ 2)                              | <b>0,41</b>          | 1,00                 | 0,20                  | - 0,26                | - 0,02              |
| 3<br>(perioperativ 1)                             | <b>0,39</b>          | 0,20                 | 1,00                  | 0,16                  | - 0,03              |
| 4<br>(perioperativ 2)                             | 0,16                 | - 0,26               | 0,16                  | 1,00                  | - 0,11              |
| 5<br>(postoperativ)                               | - 0,13               | - 0,02               | - 0,03                | - 0,11                | 1,00                |
| Markierte Korrelationen signifikant für $p < .05$ |                      |                      |                       |                       |                     |

Abschließend erfolgte die Überprüfung der Korrelationen zwischen den einzelnen Summenergebnissen (= Risikoscores) der Komponenten mit den Test- und Fragebogenresultaten. Dabei fanden sich für die Komponente 2 („Präoperativ 2“) signifikante Korrelationen mit den Zielvariablen der Kognition, Motorik und dem Verhalten (Tabellen 20 und 21).

Bei der Analyse der Korrelationen mit der CBCL ist – im Gegensatz zu IQ- und Motoriktest – zu beachten, dass bei signifikanten Ergebnissen ein positives Vorzeichen entsteht, da das Verhalten der Kinder umso auffälliger beurteilt wird, je höher der T-Wert im Fragebogen ist.

Keine signifikanten Korrelationen fanden sich zwischen den einzelnen Clustern und den Testergebnissen der Aufmerksamkeitstests KKA und d2-R.

**Tabelle 20: Korrelationen der Komponenten mit IQ und Motorik (n = 28)**

|   | IQ            | M-ABC-2:<br>Geschicklichkeit | M-ABC-2:<br>Ballfertigkeiten | M-ABC-2:<br>Balance | M-ABC-2:<br>Gesamt |
|---|---------------|------------------------------|------------------------------|---------------------|--------------------|
| 1<br>(präoperativ 1)                              | 0,01          | <b>- 0,45</b>                | 0,11                         | - 0,16              | - 0,25             |
| 2<br>(präoperativ 2)                              | <b>- 0,45</b> | - 0,28                       | - 0,19                       | <b>- 0,47</b>       | <b>- 0,42</b>      |
| 3<br>(perioperativ 1)                             | - 0,08        | - 0,16                       | - 0,23                       | - 0,18              | - 0,20             |
| 4<br>(perioperativ 2)                             | - 0,13        | - 0,32                       | - 0,14                       | - 0,15              | - 0,18             |
| 5<br>(postoperativ)                               | - 0,17        | - 0,14                       | - 0,09                       | - 0,14              | - 0,21             |
| Markierte Korrelationen signifikant für $p < .05$ |               |                              |                              |                     |                    |

**Tabelle 21: Korrelationen der Komponenten mit Verhaltensauffälligkeiten (CBCL/4-18, n = 27)**

|   | Gesamt      | Internalisierend | Externalisierend | Soziale Probleme | Aufmerksamkeitsprobleme |
|---|-------------|------------------|------------------|------------------|-------------------------|
| 1<br>(präoperativ 1)                              | 0,19        | 0,14             | 0,24             | 0,11             | 0,13                    |
| 2<br>(präoperativ 2)                              | <b>0,69</b> | <b>0,49</b>      | <b>0,61</b>      | <b>0,45</b>      | <b>0,62</b>             |
| 3<br>(perioperativ 1)                             | 0,24        | 0,14             | 0,21             | 0,22             | 0,21                    |
| 4<br>(perioperativ 2)                             | - 0,19      | - 0,06           | - 0,21           | - 0,04           | - 0,13                  |
| 5<br>(postoperativ)                               | 0,17        | - 0,01           | 0,21             | <b>0,41</b>      | 0,23                    |
| Markierte Korrelationen signifikant für $p < .05$ |             |                  |                  |                  |                         |

#### 6.4.4 Analyse der Risikoindikatoren – Zusammenfassung der Ergebnisse

Tabelle 22 fasst die mittels der verschiedenen statistischen Ansätze erhobenen Befunde bei der Identifizierung möglicher Einflussvariablen auf Intelligenzniveau, Aufmerksamkeit, Motorik und Verhalten zusammen.

**Tabelle 22: Zusammenfassung und Überblick der statistischen Schritte zur Überprüfung möglicher Zusammenhänge der Risikoindikatoren mit der Neurokognition (IQ) / Aufmerksamkeit / Motorik und dem Verhalten herztransplanteder Kinder (n = 28)**

| Risikoindikator   | Statistisches Vorgehen                        | IQ          | Aufmerksamkeit | Motorik   | Verhalten |
|---|---|-------------|----------------|-----------|-----------|
| <b>Kardiorespiratorische Dekompensation präoperativ</b>                   | <i>Einzelindikatorenanalyse</i>               | $p = 0,069$ | $p < .05$      | $p < .05$ | $p < .05$ |
|   | <i>Bestandteil Komponente „Präoperativ 2“</i> |             |                |           |           |
| <b>Häufigkeit einer kardiorespiratorischen Dekompensation präoperativ</b> | <i>Einzelindikatorenanalyse</i>               | $p < .05$   | -              | -         | -         |

| Risikoindikator   | Statistisches Vorgehen   | IQ        | Aufmerksamkeit | Motorik | Verhalten |
|---|--|-----------|----------------|---------|-----------|
| <b>Krampfanfälle präoperativ</b>                              | <i>Einzelindikatorenanalyse</i>  | p < .05   | -              | -       | -         |
|   | <i>Bestandteil Komponente „Präoperativ 2“</i>  |           |                |         |           |
| <b>Hämodynamisch relevante Abstoßung ≤ 4 Wochen nach HTx</b>  | <i>Einzelindikatorenanalyse</i>  | p < .01   | p < .05        | -       | -         |
|   | <i>Dichotomisierung IQ ≤ 85</i>  | p < .01   | -              | -       | -         |
| <b>Dauer bis Abstoßung postoperativ</b>                       | <i>Dichotomisierung IQ ≤ 85</i>  | p < .05   | -              | -       | -         |
| <b>S/E-Ratio</b>  | <i>Einzelindikatorenanalyse</i>  | p = 0.061 | p < .05        | -       | p < .05   |
|   | <i>Dichotomisierung IQ ≤ 85</i>  | p < .05   | -              | -       | -         |
| <b>Alter bei HTx</b>  | <i>Dichotomisierung IQ ≤ 85</i>  | p = 0.05  | -              | -       | -         |
| <b>Körpergröße bei HTx</b>                                    | <i>Dichotomisierung IQ ≤ 85</i>  | p < .05   | -              | -       | -         |
| <b>Spender: Alter</b>   | <i>Einzelindikatorenanalyse</i>  | p < .05   | -              | -       | -         |
|   | <i>Dichotomisierung IQ ≤ 85</i>  | p < .001  | -              | -       | -         |
| <b>Spender: Größe</b>   | <i>Dichotomisierung IQ ≤ 85</i>  | p < .05   | -              | -       | -         |
| <b>Spender: Gewicht</b>                                       | <i>Einzelindikatorenanalyse</i>  | p = 0.052 | -              | -       | p < .05   |
|   | <i>Dichotomisierung IQ ≤ 85</i>  | p = 0.054 | -              | -       | -         |
| <b>Neurologische Komplikationen postoperativ</b>              | <i>Einzelindikatorenanalyse</i>  | p = 0.058 | -              | -       | -         |
|   | <i>Dichotomisierung IQ ≤ 85</i>  | p < .05   | -              | -       | -         |
| <b>Komponente „Präoperativ 2 – Komplikationen + Therapie“</b> | - Kardiorespiratorische Dekompensation<br>- Krampfanfälle<br>- Beatmung<br>- Dauer Beatmung<br>- Wartezeit<br>- Kardiale Eingriffe<br>- OPs mit HLM<br>- Mechanisches Unterstützungssystem | p < .05   | -              | p < .05 | p < .05   |

## 7. Diskussion

Ziel dieser Dissertation war die Erfassung des kognitiven, motorischen und neurologischen Entwicklungsstandes von im Säuglings- und Kleinkindalter herztransplantierten Kindern im Alter von 5 – 11 Jahren. Weiterhin wurden mögliche Verhaltensauffälligkeiten, die Lebensqualität sowie die Belastung der Eltern ermittelt. Die erhobenen Befunde wurden mit denen eines nach Alter, Geschlecht und sozioökonomischem Status parallelisierten Kontrollkollektivs verglichen. Zudem sollte versucht werden, mögliche prä-, peri- und postoperative Einflussfaktoren zu finden, die für die Entwicklung herztransplanterter Kinder bedeutsam sein können. Außerdem interessierten die Beschulung, Fördermaßnahmen und weitere Formen der Unterstützung.

Hauptergebnisse dieser Studie sind, dass herztransplantierte Kinder einen niedrigeren Intelligenzquotienten, eine geringere Konzentrationsfähigkeit und vor allem schlechtere motorische Fähigkeiten aufweisen als gesunde gleichaltrige Kinder. Bei hoher elterlicher Belastung wird die Lebensqualität herztransplanterter Kinder dennoch als gut eingeschätzt. Obwohl das Risiko für eine Verzögerung der neurokognitiven und psychosozialen Entwicklung in diesem Patientenkollektiv prinzipiell bekannt ist, erhielten bei weitem nicht alle Kinder eine angemessene Förderung.

Studien, welche eine Gruppe von im Säuglings- und Kleinkindalter herztransplantierten Kinder längere Zeit nach HTx so umfassend wie im Rahmen dieser Dissertation nachuntersucht und mit einem parallelisierten Kollektiv gesunder Kinder verglichen haben, liegen bisher nicht vor. Ebenso stellt die Berechnung eines Risikoindex durch Summation potentieller Risikoindikatoren in dieser Form ein Novum dar.

Der Intelligenzquotient war im Patientenkollektiv um im Mittel 23,9 IQ-Punkte hoch signifikant niedriger als im Kontrollkollektiv ( $p < 0.001$ ). Zwar lag der Mittelwert mit 91 im Bereich einer Standardabweichung der Allgemeinbevölkerung ( $100 \pm 15$ ), doch wiesen 25 % der herztransplantierten Kinder einen  $IQ \leq 85$  auf. Die IQ-Spannweite der gesunden Kinder reichte von 96 – 144 mit einem Mittelwert von 115. Die Ursachen für diese hohen Werte im Kontrollkollektiv sind unklar. Die Familien der Kinder des Vergleichskollektivs hatten sich bereit erklärt, in einen „Untersuchungspool“ von Kindern in Mittelhessen aufgenommen zu werden, um an Studien des Fachbereichs 06 der Justus-Liebig-Universität freiwillig und ohne jegliche finanzielle Entschädigung teilzunehmen. Dies könnte eine besondere Motivation und Offenheit gegenüber Lehre

und Bildung der Eltern widerspiegeln, welche sicherlich auch in der Erziehung und Förderung der Kinder wiederzufinden ist.

Prinzipiell stellt sich bei den Patienten mit einem IQ unterhalb einer Standardabweichung vom Mittelwert die Frage der geeigneten Beschulung. Hierbei ist aber zu bedenken, dass die eingesetzten Testverfahren (CFT 1 und CFT 20-R) den Intelligenzfaktor „General fluid ability“ nach Cattell erfassen (113; 114), der abzugrenzen ist von der sog. „General crystallized ability“, welche die verbalen, numerischen und schlussfolgernden Fähigkeiten repräsentiert (117). Da die schulische Leistung primär von diesem „kristallinen Faktor“ abhängig ist (113; 117), werden – wenn die Frage der geeigneten Beschulung geklärt werden soll – als Ergänzung zum CFT ein Wortschatztest und ein Zahlenfolgetest empfohlen (114). Somit können aus den erhobenen IQ-Werten nur eingeschränkt Empfehlungen für die weitere Beschulung der Kinder abgeleitet werden.

Bei Vergleich der im Rahmen dieser Dissertation erhobenen Befunde mit anderen Studien zu diesem Thema müssen mindestens Alter bei Nachuntersuchung, eingesetztes Testverfahren und Zeitpunkt der Transplantation berücksichtigt werden. So wiesen beispielsweise mehr als 50 % der Kinder, die im ersten oder zweiten Lebensjahr in unserem Zentrum im Zeitraum von 1988 – 1999 herztransplantiert wurden, bei Nachuntersuchung im Alter von 10 – 23 Jahren einen IQ < 85 bei Anwendung des CFT 20-R-Intelligenztests auf; das heißt, sie hatten ein deutlich schlechteres Outcome als die aktuell untersuchte und deutlich später transplantierte Kohorte.

Insgesamt liegen relativ wenige Untersuchungen zur kognitiven Langzeitprognose herztransplanterter Kinder vor. Zudem unterscheiden sich diese Studien teilweise erheblich bezüglich des Alters bei Nachuntersuchung und der erfassten Entwicklungsparameter. 1993 untersuchten Baum und Kollegen das neurokognitive Outcome von 57 in den ersten sechs Lebensmonaten herztransplantierten Kindern. Vier Monate nach Transplantation zeigten 11 Säuglinge (19 %) neurologische Auffälligkeiten wie eine generalisierte Muskelhypotonie. 48 mittels der „Bayley Scale of Infant Development (BSID)“ untersuchten Kinder hatten einen durchschnittlichen „Mental Development Index (MDI)“ von  $87 \pm 21$  und einen „Psychomotor Development Index (PDI)“ von  $90 \pm 21$  (56). Wray et al. führten eine Nachuntersuchung bei 65 Herz- oder Herz-Lungen-transplantierten Kindern mit einem Durchschnittsalter von 9,4 Jahren durch. Der mittlere IQ in diesem Kollektiv betrug 95; hingegen lag der IQ in zwei Referenzkollektiven – am Herzen operierter und gesunder Kinder – bei 101 bzw. 117. Insgesamt erzielten aber alle transplantierten Kinder Ergebnisse im Normbereich (57).

Deutlich schlechtere Ergebnisse fanden Baum und Mitarbeiter, die in einer weiteren Studie 46 im Säuglingsalter herztransplantierte Kinder im Alter von 5-10 Jahren mittels Wechsler Intelligenzskalen nachuntersuchten (58): Dabei erzielten die 5-6-jährigen Kinder einen mittleren IQ von 74 und die 7-10-jährigen ein Ergebnis von durchschnittlich 86. Die Untersuchung der schulischen Fähigkeiten der 36 Schulkinder zeigte Werte im durchschnittlichen Bereich. In einer anderen Untersuchung durch Baum und Kollegen an 55 herztransplantierten Kindern mit vorwiegend HLHS fand sich mit  $81 \pm 19$  ebenfalls ein IQ unterhalb einer Standardabweichung des Normwertes (44). Wiederum im Gegensatz dazu fanden Fleisher et al. 2002 bei Vergleich einer altersparallelisierten Gruppe von Kindern mit Zustand nach herzchirurgischem Eingriff bei CHD und herztransplantierten Kindern eine überwiegend normale kognitive und neurologische Entwicklung. Auffällig in der transplantierten Gruppe waren Sprachverzögerungen und Hörschwierigkeiten (59). In einer multizentrischen Studie von Mahle und Mitarbeitern (63), welche eine Gruppe von 47 älteren Patienten im Alter von 8 bis 17 Jahren neurokognitiv nachuntersuchten, fand sich ähnlich wie in der aktuellen Dissertation ein mittlerer IQ im niedrig normalen Bereich. Die an einem HLHS erkrankten Kinder wurden entweder mittels Norwood-Verfahren ( $n = 26$ ) oder mittels Herztransplantation ( $n = 21$ ) therapiert. Bei Vergleich mit gesunden Gleichaltrigen fielen neben dem durchschnittlich geringeren mittleren IQ von  $86 \pm 14$  keine weiteren statistisch relevanten Unterschiede auf. Ikle und Mitarbeiter erfassten 2003 die neurokognitive und psychosoziale Entwicklung von 26 herztransplantierten Kindern mit HLHS, welche im Alter von 2 bis 7 Jahren mit verschiedenen Testverfahren nachuntersucht wurden (61). Auch diese Autoren fanden im niedrig-normalen bis leicht unterdurchschnittlichen Bereich liegende IQ-Werte bei Verwendung verschiedener Testverfahren. In einer weiteren Untersuchung von Freier und Mitarbeitern 2004, welche 39 im ersten Lebensjahr transplantierte Kinder im frühen Alter von 2 bis 38 Monaten mittels der Bayley-Skalen (BSID, wie in der zuvor beschriebenen Studie von Mahle et al. 1993) untersuchten, lag der „Mental Development Index“ im normalen Bereich, während der „Psychomotor Development Index“ erniedrigt war (37). In einer Studie von Wray et al. 2001 mit 47 Kindern, die durchschnittlich im Alter von 10,2 Jahren zwischen 1988 und 1993 transplantiert wurden, fanden sich im Normalbereich liegende Testergebnisse (IQ-Test, Überprüfung der Rechen-, Lese- und Rechtschreibfähigkeiten), die sich über die Zeit nicht veränderten (149). Dennoch waren die schulischen Leistungen signifikant schlechter im Vergleich zu nicht-transplantierten Kindern. Ebenfalls normwertige Testergebnisse berichten Wray und Radley-Smith bei jedoch signifikanten Unterschieden zu dem sehr guten Abschneiden des gesunden Vergleichskollektivs (71). Uzark et al. fanden 2009 in ihren



Untersuchungen von 21 im Zeitraum von 1999 – 2006 herztransplantierten Kindern in allen Subtests signifikant niedrigere IQ-Werte: Der durchschnittliche Gesamt-IQ betrug in ihren Testungen 87. Bei 43 % der Kinder lag der Intelligenzquotient unterhalb einer Standardabweichung vom Mittelwert der Allgemeinbevölkerung (68). Haavisto und Mitarbeiter untersuchten 19 herztransplantierte Kinder im Alter von durchschnittlich 12 Jahren hinsichtlich spezifischer neurokognitiver Einschränkungen. Die Kinder mit einer ähnlichen Indikationsverteilung zur Transplantation wie das jetzt untersuchte Kollektiv schnitten in allen Tests schlechter ab als das nach Alter, Geschlecht und sozioökonomischem Status parallelisierte Vergleichskollektiv. Der durchschnittliche Gesamt-IQ lag mit 86 im unteren Normalbereich. 10 Kinder wiesen Werte im Bereich 85 – 115, 3 Kinder im Bereich 71 – 85 und 5 Kinder im Bereich der mentalen Retardierung ( $< 70$ ) auf (69). Wray und Radley-Smith untersuchten vor Transplantation die Kognition einer Gruppe von 99 Kindern, welche für eine Herz- oder Herz-Lungen-Transplantation gelistet waren. Zwar zeigte sich ein mittlerer IQ im Normalbereich ( $96 \pm 16$ ), doch war dieser Wert wie in der aktuellen Studie im Vergleich zu einer gesunden Vergleichsgruppe signifikant vermindert (111). Bei Auswertung aller Kinder, die im Loma Linda University Children's Hospital (Kalifornien, USA) herztransplantiert wurden, fanden Krishnamurthy und Mitarbeiter eine unterdurchschnittliche intellektuelle Leistungsfähigkeit und signifikante neuropsychologische Beeinträchtigungen in 43 – 62 % der Fälle (150).

Zusammenfassend zeigen in Einklang mit den Ergebnissen der aktuellen Dissertation die Mehrzahl der Studien, die an herztransplantierten Kindern in einem Alter durchgeführt wurden, in dem reliable testpsychologische Untersuchungen möglich sind, unabhängig vom eingesetzten Testverfahren einen im Mittel niedrig normalen Intelligenzquotienten. Ebenfalls in der Mehrzahl der Studien findet sich bei etwa 20 – 25 % der Kinder eine unterdurchschnittliche intellektuelle Leistungsfähigkeit ( $\text{IQ} < 85$ ). Interessanterweise finden sich ähnlich wie in unserer Studie bei Untersuchungen mit einem Vergleichskollektiv hoch signifikante Unterschiede, die zumindest teilweise auf die sehr guten Werte der Kinder im Normalkollektiv zurückzuführen sind.

Die Erfassung der Konzentrationsleistung bzw. der selektiven Aufmerksamkeit ergab ebenfalls deutliche Auffälligkeiten bei den herztransplantierten Kindern. Bei Vergleich des qualitativ aussagekräftigsten Testwertes, der Konzentrationsleistung im Test d2-R, welcher durch jeweils 15 Kinder bearbeitet wurde, fanden sich signifikante Unterschiede zwischen den herztransplantierten Kindern und der Kontrollgruppe bei einer mittleren Prozentrangdifferenz von 33 %. Ähnliche Befunde ergaben sich bei

Auswertung der KKA. Betrachtet man die beiden angewandten Testverfahren gemeinsam, so erzielte etwa jedes vierte herztransplantierte Kind ein Testergebnis unterhalb der 5. Perzentile. Einschränkend muss jedoch zur KKA, die bei Kindern im Alter von 3 bis 8 Jahren eingesetzt wurde, angemerkt werden, dass 7 der 13 herztransplantierten Kinder und 11 Kinder des Kontrollkollektivs einen Prozentrang von 100 erzielten, was für einen Deckeneffekt spricht.

Die gemeinsame Betrachtung der IQ-Werte sowie der Aufmerksamkeits- und Konzentrationsleistung lässt annehmen, dass die herztransplantierten Kinder im Wesentlichen richtig beschult wurden. Allerdings ergaben sich bei 3 der insgesamt 24 herztransplantierten Schulkinder (12,5 %) Hinweise für eine möglicherweise falsche Schulform.

Studien zur Aufmerksamkeits- und Konzentrationsfähigkeit sind insgesamt selten und stützen sich zumeist auf Fremdbeurteilungen von Eltern oder Lehrern. Ähnlich wie in dieser Dissertation fanden sich in der Arbeit von Baum et al. bei 16 % der untersuchten herztransplantierten Kinder Aufmerksamkeitsprobleme, welche mit Hilfe der CBCL sowie des „Teacher Report Form TRF“ ermittelt wurden (44). Im Gegensatz dazu fanden Haavisto und Mitarbeiter in ihrem Patientenkollektiv keine Hinweise auf Aufmerksamkeitsprobleme (69). Auch hier beantworteten die Eltern herztransplanterter Kinder einen Fremdbeurteilungsfragebogen („Five to Fifteen questionnaire“). Im Unterschied dazu fand sich in einer Untersuchung von Hövels-Gürich und Mitarbeitern, die 40 Kinder mit dem medianen Alter von 7 Jahren mittels „Attention Network Test“ und CBCL überprüften und die Ergebnisse mit gesunden Kindern verglichen (151), bei Patienten mit einem zyanotischen Vitium, also einer Situation, die auch bei der Mehrzahl der herztransplantierten Kinder vorliegt, ein erhöhtes Risiko für Aufmerksamkeitsprobleme. Insgesamt sprechen die Befunde, die im Rahmen dieser Dissertation und anderer Studien erhoben wurden dafür, dass bei einem relevanten Anteil herztransplanterter Kinder deutliche Aufmerksamkeits- und Konzentrationsprobleme bestehen.

Noch deutlicher als in den Bereichen Intelligenz und Aufmerksamkeits-/Konzentrationsfähigkeit waren die Beeinträchtigungen der motorischen Fähigkeiten herztransplanterter Kinder. Sowohl im Gesamtestwert als auch in allen Subkategorien „Handgeschicklichkeit“, „Ballfertigkeiten“ und „Balance“ wurden im M-ABC-2 hoch signifikant schlechtere Ergebnisse als in der gesunden Kontrollgruppe gemessen. Zwar muss auch hier das besonders gute Abschneiden der gesunden Kinder (Medianwerte

der Prozenträge 84, 50, 69 in den Subkategorien und 84 im Gesamttestwert) berücksichtigt werden, doch schneiden die HTx-Kinder auch absolut gesehen überaus schlecht ab. Während in der gesunden Vergleichsgruppe nur ein Kind einen PR unter 5 % in der Kategorie „Ballfertigkeiten“ erzielte, wiesen in den Subtests und im Gesamttest etwa 25 – 50 % der herztransplantierten Kinder klinisch auffällige oder therapiebedürftige Prozenträge auf. Betrachtet man auch noch die Kinder mit Ergebnissen im grenzwertigem PR-Bereich (6 – 15 %), ergaben sich bei etwa zwei Drittel der herztransplantierten Kinder Auffälligkeiten. Dies spiegelt sich auch in den medianen Prozenträgen von 9, 25 und 12,5 in den Subkategorien und von 9 im Gesamttestwert des M-ABC-2 wieder. Interessant ist, dass gesunde Kinder am besten in dem Bereich „Geschicklichkeit“ abgeschnitten haben und die niedrigsten Testergebnisse in der Kategorie „Ballfertigkeiten“ erzielten. Bei den herztransplantierten Kindern verhält es sich genau umgekehrt: Diese schnitten am schlechtesten bei der Durchführung der feinmotorischen Aufgaben ab. Bei drei (ca. 10 %) der transplantierten Kindern konnten die schlechten Ergebnisse im M-ABC-2 auf eine Hemiparese oder eine ausgeprägte zentrale Koordinationsstörung zurückgeführt werden. Zwar bekamen 50 % der herztransplantierten Kinder zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung Fördermaßnahmen, doch korrelierten die motorischen Hilfen wie Physiotherapie, Ergotherapie oder Therapeutisches Reiten nur bedingt mit dem anhand des Motoriktests ermittelten Bedarf. So erhielten 6 der 13 Kinder mit einem PR  $\leq 5$  und 4 der 6 Kinder mit einem PR im Bereich von 6 – 15 im M-ABC-2 zum Zeitpunkt der Testung keine spezifische motorische Förderung, außerdem wurde eines der drei Kinder mit deutlichem neurologischen Defizit motorisch nicht adäquat gefördert (Tabelle 12).

Motorische Defizite bei herztransplantierten Kindern und Kindern mit schweren komplexen Herzfehlern wurden bereits in anderen Studien gefunden. So weisen Suddaby et al. in einem Review von fünf Studien darauf hin, dass grobmotorische Auffälligkeiten ein prominentes Symptom bei Kindern mit Herztransplantation im Säuglingsalter darstellen (74). Auch Stieh et al., die 30 Kinder im Alter von 5 – 14 Jahren mit verschiedenen Herzfehlern mit 30 gesunden Kontrollkindern verglichen, fanden bei Anwendung des Körperkoordinationstests für Kinder (KTK) signifikante Defizite im grobmotorischen Bereich bei den Patienten mit zyanotischem Vitium im Vergleich zum Kontrollkollektiv (152). Auch eine Untersuchung von Baum et al. stimmt prinzipiell mit den jetzigen Studienergebnissen überein. Die 44 mittels „Beery Visual-Motor Integration“ untersuchten herztransplantierten Kinder im Alter von 5 – 10 Jahren erzielten zwar durchschnittlich ein Ergebnis im unteren Normbereich, jedoch schnitten

52 % mit einem Resultat unterhalb einer SD des Normwertes ab (58). In einer Studie von Mahle und Mitarbeiter zeigten palliativ behandelte Kinder mit HLHS in 55 % neurologische Auffälligkeiten, während 48 % feinmotorische Schwierigkeiten und 39 % grobmotorische Probleme aufwiesen (60). Bei Nachuntersuchungen von Kindern mit komplexem Herzfehler der Arbeitsgruppe um Limperopoulos ergaben sich bei 42 % der durchschnittlich 20 Monate alten 81 Kinder grob- und/oder feinmotorische Auffälligkeiten (40). Majnemer et al. untersuchten 94 Kindern mit korrigiertem oder palliativ therapiertem CHD bei Schulbeginn. Neben neurologischen Problemen (28 %) fielen durchschnittlich geringere Werte bzgl. Grob- und Feinmotorik auf (153). Auch Holm et al. untersuchten die Motorik von 120 Kindern mit komplexen CHD im Schulalter (7 – 12 Jahre) und verglichen die Ergebnisse mit denen von Schulkindern ohne Herzfehler (154). Überprüft wurden die motorischen Fähigkeiten mittels M-ABC, Griffstärke, Muskelkraft und Balance. Motorische Auffälligkeiten waren in 43 % der CHD-Kinder vorzufinden. Auch hier ergaben sich höchst signifikante Unterschiede zwischen den beiden Gruppen bzgl. Geschicklichkeit, Ballfertigkeiten, Griffstärke, Muskelkraft, Statik und dynamischer Balance. Neben Defiziten im expressiven Sprachbereich fanden Uzark et al. Probleme im visuell-motorischen (63 %) und feinmotorischen Bereich (48 %) bei 21 herztransplantierten Kindern im Alter von 1 – 8 Jahren (68). Auch Haavisto et al. fanden signifikante motorische Einschränkungen der herztransplantierten Kinder im Vergleich zu Kontrollkindern, jedoch wurden in dieser Arbeit die motorischen Fähigkeiten durch die Eltern eingeschätzt (69). Weiterhin zeigten sich in den Untersuchungen von Joffe et al. in dem herztransplantierten Kollektiv von 33 Kindern neurokognitive, sprachliche und motorische Auffälligkeiten in etwa 50 % und neurologische Probleme bei 24 % der Kinder (155).

In prinzipieller Übereinstimmung mit den Ergebnissen bisheriger Publikationen bei herztransplantierten Kindern und Kindern mit komplexen Herzfehlern konnte zusammenfassend in dieser Arbeit gezeigt werden, dass herztransplantierte Kinder ein sehr hohes Risiko für motorische Beeinträchtigungen aufweisen, jedoch weitere Studien zur detaillierten Analyse und insbesondere standardisierten Rehabilitation und individuellen Förderung notwendig sind. Als wichtige Erkenntnis bleibt festzuhalten, dass bei zukünftigen herztransplantierten Patienten eine frühzeitige Evaluation und adäquate motorische Förderung eine deutlich stärkere Gewichtung erfahren sollten.

Auch die Erfassung von Verhaltensmerkmalen bzw. Verhaltensauffälligkeiten mittels der von den Eltern beantworteten CBCL/4-18 ergab deutliche Unterschiede zwischen Patienten und Gesunden. Einzig im Bereich der externalisierenden Auffälligkeiten

findet sich kein signifikanter Unterschied. Bei Vergleich des Gesamtwertes, der internalisierenden Verhaltensauffälligkeiten und sozialen Probleme finden sich hoch signifikante und im Bereich Aufmerksamkeitsprobleme sogar höchst signifikante Unterschiede. Letzteres steht in Einklang mit den Ergebnissen des Aufmerksamkeits-tests. Etwa ein Drittel der Eltern schätzen das Verhalten ihrer herztransplantierten Kinder insgesamt als auffällig ein. In den Subkategorien variieren die Einschätzungen hinsichtlich des auffälligen Verhaltens von etwa 18 % bei den externalisierenden Merkmalen bis hin zu 41 % bei internalisierenden Verhaltenszügen. Während sich in der Dissertation von Logeswaran, die im Zeitraum von 1988 bis 1999 in Gießen herztransplantierte Säuglinge im Jugendalter nachuntersuchte, deutliche Diskrepanzen zwischen der elterlichen Einschätzung der Aufmerksamkeitsfähigkeit und objektiven Testwerten fanden, zeigt sich in der aktuellen Studie eine deutlich größere Übereinstimmung. So beantworteten 85 % der Eltern die Fragen betreffend Aufmerksamkeitsproblemen konform zur KKA bzw. zum d2-R.

In Übereinstimmung mit den Ergebnissen der aktuellen Arbeit zeigten mehrere Studien sowohl bei nicht-herztransplantierten Patienten mit einem komplexen Herzfehler als auch bei herztransplantierten Kindern ebenfalls vermehrt Verhaltensauffälligkeiten und –probleme. So untersuchten Shapiro und Kornfeld schon 1989 die Prävalenz psychiatrischer Störungen und psychosozialer Probleme bei 73 herztransplantierten Erwachsenen ein und sechs Monate nach Transplantation (156): Bei ungefähr der Hälfte der Patienten fanden sie affektive Störungen. Ebenfalls häufig zeigten sich Symptome von Angststörungen (26 %) und Depressivität (11 %). In einer multizentrischen Studie mit 49 herztransplantierten Kindern  $\leq 16$  Jahren und deren Familien stellten Uzark et al. geringere soziale Kompetenzen und vermehrt Verhaltensauffälligkeiten fest. Diese Probleme waren assoziiert mit größerem familiären Stress und limitierten familiären Ressourcen zur Bewältigung der Anforderungen (157). Wray et al. fanden bei herztransplantierten Kindern in 33 % der Fälle Verhaltensprobleme in häuslicher Umgebung und in 21 % Verhaltensauffälligkeiten in der Schule (57). In einem Review weisen Todaro und Kollegen darauf hin, dass bei 20 – 24 % der Kinder während des ersten Jahres nach HTx mit psychischen Auffälligkeiten, wie z.B. Depressionen und Angstsymptomen, sowie Verhaltensproblemen zu rechnen ist (33). Auch Mahle und Wernovsky fanden bei Nachuntersuchungen von HLHS-Patienten mit und ohne Herztransplantation Aufmerksamkeitsprobleme bei etwa 50 % und Angstprobleme bei 18 % der Kinder (42). In einem Kollektiv von 113 herztransplantierten Kindern fanden Baum et al. 2000, dass Verhaltensauffälligkeiten – insbesondere Störungen des Sozialverhaltens wie

soziale Isolierung – bei jüngeren Kindern häufiger sind als bei den älteren. Die älteren Kinder zeigten zwar im Durchschnitt ein normales Verhalten, doch konnten depressive Züge bei einer signifikanten Anzahl der Patienten registriert werden (58). Im Unterschied zu unserer jetzigen Studie fanden Baum und Kollegen bei einer weiteren Nachuntersuchung herztransplantierte Kinder im Alter von im Mittel 6 Jahren keine Verhaltensauffälligkeiten. Jedoch zeigten sich Diskrepanzen zwischen den elterlichen Angaben und denen der Lehrer, wobei die Lehrer die Kinder vorteilhafter bewerteten. Insgesamt wiesen nur 4 % der Kinder in der CBCL Werte im auffälligen Bereich auf (44). Chinnock und Mitarbeiter fanden, dass das vermehrte Auftreten von Aufmerksamkeitsdefiziten, psychosozialen Problemen sowie von depressivem Verhalten wichtige und die weitere Entwicklung des Kindes potentiell negativ beeinflussende Faktoren sind (66). In Einklang mit den Ergebnissen unserer Studie fanden Wray und Radley-Smith bei Nachuntersuchung von sowohl Herz- als auch Herz-Lungen-Transplantierten (n = 10) im Schulalter Verhaltensauffälligkeiten bei 33 % der Patienten (62). Untersuchungen der psychosozialen Funktion und Lebensqualität junger Erwachsener nach HTx im Säuglingsalter von Krishnamurthy und Mitarbeiter ergaben psychosoziale Funktionen im durchschnittlichen Bereich (150). Nichtsdestotrotz schnitt ein signifikanter Anteil der Patienten mit Schwierigkeiten in einem oder mehreren psychosozialen Bereichen ab.

Die Ursachen für den in der aktuellen Studie und in anderen Untersuchungen gefundenen signifikanten Anteil von Kindern mit Verhaltensproblemen scheinen vielfältig zu sein. Psychosoziale Risikoindikatoren ergeben sich aus den spezifischen Herausforderungen, vor denen herztransplantierte Kinder und ihre Eltern stehen. Einige Autoren sehen als Ursache für das vermehrte Auftreten von verhaltensspezifischen Auffälligkeiten und die Lebensqualität beeinflussende Faktoren die lebenslange immunsuppressive Therapie sowie die Gewissheit, immer ein Patient zu bleiben, an. Die damit verknüpften Einschränkungen, das erhöhte Risiko für Infektionen und die so erschwerte soziale Integration, die regelmäßigen Verlaufskontrollen mit der Ungewissheit einer möglichen Transplantatabstoßung, der Schulausfall, weitere Spätkomplikationen und die Folgen von Zweiterkrankungen wie Niereninsuffizienz oder PTLT können vermehrte Auffälligkeiten im psychosozialen Bereich bedingen (9; 20; 25; 33; 109; 150; 158). Zudem ergeben sich Schwierigkeiten in der Alltagsbewältigung, Einschränkungen bei täglichen Aktivitäten und der Ernährung, unsichere Zukunftsperspektiven und eine Auseinandersetzung nicht nur mit sich selbst, sondern auch mit der Rolle als Transplantatempfänger (23; 80; 150). Krishnamurthy et al. sehen insbesondere hierin einen Risikoindikator für die

Ausbildung psychosozialer Probleme wie Angststörungen, Depressionen oder posttraumatische Belastungsstörungen (150). Kaufman und Mitarbeiter konnten zeigen, dass es insbesondere in der Pubertät zu einer weiteren Auseinandersetzung mit dem fremden Organ kommt. So würden die Jugendlichen mit grundlegenden Veränderungen konfrontiert, tragen verstärkt Verantwortung für die eigene Gesundheit und überdenken Zukunftsperspektiven neu, sodass die Patienten in dieser Phase besonders anfällig für die Entwicklung von Verhaltensauffälligkeiten seien (159). Meaux et al. verwendeten zur Untersuchung des Umgangs und der Anpassung von Jugendlichen an die Herztransplantation sogenannte „Focus Groups“, in welchen vier Jugendliche bzw. junge Erwachsene im Alter von 13 – 21 Jahren und sechs Eltern Fragen online beantworteten (160). Die Autoren fanden, dass es aufgrund des geringen „Self-Managements“ zu Abstoßungen, Hospitalisationen und einer geringeren Lebensqualität komme. Sowohl die Patienten als auch ihre Eltern hoben den Umgang und die Organisation der Medikation als psychisch sehr belastenden Faktor hervor. Wray und Radley-Smith konnten in ihrer prospektiven Studie vor Herz- oder Herz-Lungen-Transplantation zeigen, dass depressive Symptome ein Jahr nach Transplantation signifikant reduziert sind im Vergleich zur Situation vor der HTx (161). Die Autoren konnten in weiteren Untersuchungen Hinweise dafür finden, dass eine psychosoziale Unterstützung schon vor der Herztransplantation sinnvoll ist (72; 111; 162). DeMaso et al. untersuchten 23 herztransplantierte Patienten im Alter von 3 – 20 Jahren mit der Frage, ob bzw. inwiefern die präoperative psychologische Funktion, der postoperative medizinische Zustand und die familiäre Situation das Verhalten und die psychologische Funktion der Empfänger beeinflussen. 73 % der zu zwei Zeitpunkten untersuchten Kinder zeigten eine gute psychologische Funktion nach HTx. Es ergaben sich bei einem Viertel emotionale Anpassungsschwierigkeiten, die assoziiert waren mit einer höheren Anzahl von Hospitalisierungen. Überraschend ist in ihren Untersuchungen, dass insbesondere die präoperative psychologische Funktion und die familiäre Situation vorrangig mit dem postoperativen psychologischen Status assoziiert waren, während medizinische Faktoren wie die Medikamentennebenwirkungen oder Komplikationen weniger Einfluss hatten (80).

Herztransplantierte Kinder des aktuell untersuchten Kollektivs haben nach elterlicher Einschätzung eine zumeist gute Lebensqualität. Einzig die Medianwerte der Bereiche „Allgemeine Gesundheitswahrnehmung“ (47), „Vitalität“ (70) und „Psychisches Wohlbefinden“ (76) liegen etwas unterhalb der anderen 5 Bereiche, welche allesamt als sehr positiv eingestuft werden. Auch die Medianwerte der körperlichen und

psychischen Summenskala liegen im Normbereich. Diese Ergebnisse stimmen mit denen der Dissertation von Logeswaran überein, die die Lebensqualität von im Zeitraum von 1988 bis 1999 in Gießen herztransplantierten Kindern evaluiert hat.

Allerdings ergibt der Vergleich mit der gesunden Kohorte mit Ausnahme der drei Subskalen („Körperliche Rollenfunktion“, „Schmerzen“, „Emotionale Rollenfunktion“) signifikante bis höchst signifikante Unterschiede. Dies liegt vor allem an der besonders guten und überdurchschnittlichen Bewertung der Lebensqualität der nicht-transplantierten Kinder durch deren Eltern, die die Lebensqualität in den 8 Subkategorien mit durchschnittlich 93 von 100 möglichen Punkten bewertet haben. Fünf Mal beträgt der Medianwert sogar 100.

Die Befunde, die in der aktuellen Dissertation erhoben wurden, stimmen recht gut mit den Ergebnissen anderer Studien zu diesem Thema überein. Sowohl bei Erwachsenen (78; 110) als auch bei kindlichen Herztransplantatempfängern wird in der Literatur eine gute, aber gegenüber Gesunden verminderte Lebensqualität herzoperierter Kinder beschrieben. Schon 1987 untersuchten Lawrence und Fricker die Lebensqualität von sieben herztransplantierten Kindern. Sie fanden, dass sich die transplantierten Kinder der neuen Situation gut anpassen konnten und die Rückkehr zu einem altersentsprechenden Funktionsniveau und einem normalen Lebensstil möglich wurde (75). Apajasalo et al. evaluierten die gesundheitsbezogene Lebensqualität nach Herz-, Leber- oder Nierentransplantation im Kindesalter und verglichen diese mit einem Kollektiv nicht transplanterter Kinder. Die insgesamt 59 Patienten im Alter von 8 – 23 Jahren zeigten insgesamt eine gute Lebensqualität; diese korrelierte besonders mit dem Auftreten von Komplikationen vor der Transplantation (163). Eine Zusammenstellung verschiedener Studien durch Nixon und Morris 2000 fand gehäuft Verhaltensprobleme herztransplanterter Kinder bei allerdings nur gering beeinträchtigter Lebensqualität (164). In einer Studie von Landolt et al. mit 110 herzoperierten Kindern ergaben sich bei den durchschnittlich 10,4 Jahre alten Kindern Einschränkungen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität in unterschiedlichen Bereichen im Vergleich zu einer gesunden Referenzgruppe. Als negativ beeinflussende Faktoren identifizierten die Autoren sowohl medizinische Ursachen wie beispielsweise die Notwendigkeit der permanenten Medikamenteneinnahme, die Dauer der kardiopulmonalen Bypasszeit und die Dauer der Hospitalisation als auch psychosoziale Faktoren (165). Die Arbeitsgruppe um Petroski fand eine allgemein gute Lebensqualität bei 23 im Kindesalter herztransplantierten Erwachsenen. Trotz teilweise schwerwiegender Spätkomplikationen waren die Angaben vergleichbar mit der durchschnittlichen Lebensqualität der Allgemeinbevölkerung in den USA (166). Kugler



et al. untersuchten prospektiv die Lebensqualität von 170 herz- und lungentransplantierten erwachsenen Patienten vor Transplantation sowie 6 und 12 Monate und im weiteren Verlauf über 2-5 Jahre jährlich nach Transplantation. In beiden Gruppen verzeichneten sie den höchsten Anstieg der gesundheitsbezogenen Lebensqualität im ersten Jahr nach der Transplantation mit dann stabilen Werten im Verlauf (167). Devine et al. untersuchten in einer prospektiven Studie die Lebensqualität negativ beeinflussenden Umstände von solitären Organempfängern im Kindesalter. Neben dem sozioökonomischen Status und patientenbezogenen Ursachen detektierten sie Familienkonflikte als umweltbezogenen Faktor. Besondere Bedeutung kam in dieser Untersuchung den Ausgangswerten vor Transplantation zu (137). Auch Krishnamurthy fand bei jungen Erwachsenen nach HTx im 1. Lebensjahr eine durchschnittliche Lebensqualität (150). Ähnlich wie in der aktuellen Studie fanden sich in der multizentrischen Untersuchung von Uzark et al. hinsichtlich der Lebensqualität von insgesamt 137 herztransplantierten Kindern und 172 Eltern bei einem Durchschnittsalter bei Nachuntersuchung  $10,6 \pm 4,7$  Jahre und einem medianen Alter von zwei Jahren bei HTx sowohl in der elterlichen als auch in der Eigenbeurteilung durchschnittlich signifikant geringere Testwerte bzgl. der physischen und psychischen Lebensqualität gegenüber gesunden Kindern (168). Haavisto et al. untersuchten die Lebensqualität und mögliche Risikoindikatoren von 74 organtransplantierten Kindern (darunter 16 herztransplantierte) im durchschnittlichen Alter von 11,5 Jahren. Hierbei ergaben sich keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich des transplantierten Organs (Herz, Niere und Leber). Während die Altersgruppe von 8 bis 11 Jahren eine geringere gesundheitsbezogene Lebensqualität als Gleichaltrige zeigte, unterschieden sich die Werte älterer Kinder nicht wesentlich von denen der Allgemeinbevölkerung (169). Parent et al. 2014 untersuchten die Korrelation der Lebensqualität von 14 herztransplantierten Kindern in Relation zum Alter und zum Aktivitätslevel und verglichen die Ergebnisse zusätzlich mit der bis dato in der Literatur untersuchten Lebensqualität von Kindern mit CHD (170). Es ergaben sich negative Korrelationen hinsichtlich des Alters bei HTx mit der emotionalen sowie schulischen Funktion und dem Untersuchungsalter des Kindes mit dem wahrgenommenen Aussehen. Allgemein zeigte sich wiederum eine ähnliche Lebensqualität wie bei Kindern mit CHD. In ihrer 2015 publizierten Arbeit eruierten Hollander und Mitarbeiter die Lebensqualität von 20 Erwachsenen (> 18 Jahre) nach kindlicher HTx mit einem Mindestabstand zur Transplantation von 10 Jahren. Die Patienten beantworteten dazu zwei Selbstbeurteilungsbögen. Auch hier zeigte sich wiederum eine gute Lebensqualität mit sehr guten Möglichkeiten der Teilnahme am alltäglichen Leben (Bildungsmöglichkeiten, Arbeit und Selbstständigkeit) (34). Eine

ebenfalls sehr positive Lebensqualität herztransplantierter Kinder ergaben sowohl Untersuchungen von Ross, Chinnock und Groetzner und ihren Mitarbeitern als auch von Alkhalidi et al. und Bauer et al. (12; 22; 30; 171; 172). Bei nahezu 100 % der 52 von Ross und Mitarbeitern untersuchten Patienten nach Herztransplantation im Alter von unter 18 Jahren war im Erwachsenenalter eine normale Lebensführung möglich (171). Übereinstimmend mit der aktuellen Studie ist bei der Einschätzung der Lebensqualität insgesamt bemerkenswert, dass tatsächliche medizinische Befunde und Probleme oft wenig Einfluss auf die subjektiv empfundene Lebensqualität haben. Ähnliche Befunde wurden auch bei Kindern über die Lebensqualität nach operativer Korrektur angeborener Herzfehler erhoben (136).

Die Erfassung der elterlichen Belastung erfolgte mittels des BDI-II und BSI. Diese beiden Fragebögen werden als Screening-Tests für depressive Störungen genutzt und erfassen nur einen zeitlichen Rahmen von zwei Wochen (BDI-II) bzw. einer Woche (BSI). Sie sind also weniger ein valides Testinstrument zur umfassenden Beantwortung der Frage nach der Auswirkung der HTx auf die Eltern, sondern vielmehr nur ein erster Schritt zur Beantwortung dieser Fragestellung. Schwierig bzw. kaum möglich ist das Finden eines standardisierten Verfahrens zur alleinigen Messung der Auswirkungen einer Transplantation auf die psychische Belastung der Eltern, da zahlreiche weitere Faktoren – wie die aktuelle Lebenssituation – Einfluss auf die Selbsteinschätzung haben. Auch der Umstand, dass sich die Eltern der transplantierten Kinder oftmals nach längerer Anreise und Organisation des ambulanten Krankenhaustages in einer Stresssituation bei Ausfüllen der Fragebögen befanden, ist als einfließender Faktor nicht zu vernachlässigen. Trotz der methodischen Schwäche der beiden Fragebögen wird bei Vergleich der Patienteneltern mit Eltern gesunder Kinder mittels BDI-II ein hoch signifikanter Unterschied deutlich. Etwa ein Drittel der Elternteile erzielte Werte im Bereich einer minimalen Depression und bei zwei Eltern (7 %) ergaben sich Hinweise für eine leichte Depression. Demgegenüber beantworteten über 80 % der Eltern des gesunden Kollektivs die Fragen des BDI-II ohne Hinweise auf eine Depression. Im BSI ergaben sich bei acht Eltern herztransplantierter Kinder und bei drei Eltern des Vergleichskollektivs Hinweise für psychische Auffälligkeiten, wobei diese nicht weiter durch den Test spezifiziert wurden.

Allgemein sehen Bellinger und Newburger die Untersuchungen der Auswirkungen angeborener kindlicher Herzfehler auf die Eltern und Familien als einen vernachlässigten Forschungsbereich (54). Rodrigue et al. untersuchten sowohl prä- als auch 1 und 6 Monate postoperativ elterlichen Stress, Bewältigungsressourcen und die

familiäre Funktion bei 27 Müttern von Kindern, welche eine Knochenmarks-, Leber-, Nieren- oder Herztransplantation (HTx n = 4) hatten (173). Dabei zeigte sich ein signifikant erhöhter elterlicher Stresslevel hinsichtlich finanzieller Belastungen, der Bürde als Betreuer und Pfleger sowie familiärer Fragen nach der Transplantation mit Persistenz über mehrere Monate. In einer prospektiven Studie fanden Majnemer et al. bezüglich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und des elterlichen Stresslevels bei Kindern nach offenem kardialen Eingriff aufgrund eines CHDs einen variabel verteilten „Parenting Stress Index“ der 49 Eltern. Über 25 % gaben einen hohen Stresslevel an, ungefähr 20 % erzielten ein Ergebnis im niedrigen Stressbereich. Des Weiteren zeigte sich, dass sich viele Eltern mehr „gestresst“ fühlten, wenn sich bei ihrem Kind zusätzlich Verhaltensprobleme zeigten (174). Farley und Kollegen berichten bei Eltern von 52 herztransplantierten Kindern und Jugendlichen (Durchschnittsalter HTx 12 Jahre, Spannweite 1 – 18 Jahre) von einem Anteil von knapp 40 % der Eltern, welche über moderate bis schwere Symptome bzgl. posttraumatischem Stress berichten (175). Bei Zusammenfassung mehrerer Studien fanden Brosig et al. höhere elterliche Belastungen und Schwierigkeiten in der neuen familiären Funktion nach Herztransplantation, sodass die Autoren die Bedeutung der elterlichen Belastung als Teil der Nachsorge hervorheben (55).

Ein weiteres Ziel dieser Doktorarbeit war die Ermittlung von Indikatoren, die die neurokognitive Entwicklung von herztransplantierten Kindern beeinflussen. Hierfür wurden drei verschiedene statistische Verfahren eingesetzt: In einem ersten Schritt wurde der Zusammenhang jeder möglichen Einflussvariablen mit dem IQ und allen weiteren Test- und Fragebögen-Ergebnissen mittels eines univariaten Testverfahrens überprüft. Des Weiteren erfolgte nach Dichotomisierung des Kollektivs herztransplantierte Kinder bei einem IQ von 85 ein Vergleich der erhobenen Variablen. Der dritte Schritt beinhaltete eine regressionsanalytische Untersuchung in Form von „Clusterungen“ von Indikatoren, bei welchen ein zeitlicher Zusammenhang besteht (vor, während und nach Transplantation) sowie eine medizinische Beziehung unter den einzelnen Clusterkomponenten denkbar erscheint; wissenschaftliche Anhaltspunkte für diese Gruppierung existieren nicht.

Die Detektion möglicher prä-, peri- und postoperativer Einflussvariablen war aber aufgrund der großen Anzahl möglicher Indikatoren bei nur 28 Kindern von vornherein schwierig. Zudem waren nicht immer alle relevanten Daten für jede Variable bei den einzelnen Patienten dokumentiert, so dass die Wertigkeit der Ergebnisse noch weiter eingeschränkt wurde. Kritisch zu betrachten ist des Weiteren bei dem dritten

statistischen Schritt die ungleichmäßige Clusterung. So unterschieden sich die gebildeten fünf Komponenten in der Anzahl der Einflussindikatoren. Dies könnte mit dazu beigetragen haben, dass die Komponente „Präoperativ 2 – Komplikationen und Therapie“ mit acht Indikatoren eine statistisch relevante Korrelation mit dem IQ, der Kategorie „Balance“ und dem Gesamtestwert des M-ABC-2 sowie den Ergebnissen der CBCL/4-18 aufwies, wohingegen sich für die Komponente 4 – welche nur vier Risikoindikatoren der „Akutphase“ ( $\leq 4$  Wochen nach HTx) zusammenfasste – keine statistische Relevanz zeigte.

Die Anwendung der drei verschiedenen statistischen Verfahren ergab teilweise divergierende Befunde. So fanden sich bei der Berechnung der Korrelationskoeffizienten statistisch relevante Zusammenhänge zwischen der Variablen präoperative kardiorespiratorische Dekompensation einerseits sowie kognitivem und motorischem Status und Konzentrationsleistung in der Nachuntersuchung andererseits. Weitere signifikante Korrelationen fanden sich zwischen den Variablen Organabstoßung innerhalb der ersten 4 Wochen nach Herztransplantation und präoperative Krampfanfälle einerseits sowie dem IQ andererseits. Bei Dichotomisierung am IQ-Wert von 85 zeigten sich signifikante Unterschiede zwischen den beiden Gruppen für Variablen, die mit einem Missverhältnis von Spender- und Empfängerherzgröße assoziiert sind. Wie bei der Einzelindikatorenanalyse fanden sich signifikante Differenzen bezüglich einer Transplantatabstoßung in der Akutphase. Kein statistisch relevanter Unterschied zwischen den gebildeten Gruppen fand sich hingegen für die Variable kardiorespiratorische Dekompensation. Die Clusteranalyse schließlich ergab einen statistisch relevanten Zusammenhang zwischen dem Cluster 2 und den Variablen IQ, der Subkategorie „Balance“ sowie dem motorischen Gesamtestwert und Verhaltensauffälligkeiten (Tabellen 20 und 21).

Im Folgenden sollen die im Rahmen dieser Dissertation erhobenen Befunde bezüglich möglicher Einflussindikatoren auf die neurokognitive Entwicklung herztransplantierter Kinder im Kontext der Literatur diskutiert werden. Dabei erscheint eine Klassifizierung in prä-, peri- und postoperative Indikatoren sinnvoll.

Die frühere Annahme, dass die neurokognitive Entwicklung bei Kindern mit komplexen Herzfehlern primär durch intraoperative Faktoren bestimmt wird, wurde von Limperopoulos und Mitarbeitern schon 2000 in Frage gestellt, da in ihrem Kollektiv bei einem erheblichen Anteil von Patienten bereits Entwicklungsauffälligkeiten vor Herzoperation im Neugeborenen- und Säuglingsalter bestanden, die im Verlauf auch oft persistierten (176). Auch Mahle et al. fanden Hinweise dafür, dass präoperative

Variablen die stärksten Prädiktoren für einen geringeren IQ sind (60). Weitere Arbeiten zu diesem Thema sprechen dafür, dass neben sogenannten fixen Variablen – wie genetische Prädisposition, Geburtsdaten, Geschlecht, Ethnie, sozioökonomischer Status – modifizierbare Mechanismen die neurokognitive Entwicklung beeinflussen. In mehreren Studien wurden die fixen, patientenspezifischen Variablen als stärkere Einflussindikatoren identifiziert (46; 177; 178). Dennoch wird zumeist das Zusammenspiel unterschiedlicher Variablen für die weitere Entwicklung der Kinder als entscheidend angesehen. Als exemplarische Arbeiten für diese Multifaktoren-Hypothese seien die Studien von Hövels-Gürich sowie Hsia und Gruber bei Kindern mit komplexem Herzfehler genannt (64; 179). Ähnlich wie in der aktuellen Studie über in Gießen transplantierte Kinder haben auch die meisten anderen Untersuchungen zu diesem Thema das Problem einer geringen Fallzahl bei vielen möglichen Einflussfaktoren. Multizentrische Studien und Metaanalysen könnten hier weiterhelfen.

In der aktuellen Studie war eine kardiorespiratorische Dekompensation vor Herztransplantation im univariaten Testverfahren und bei Einsatz der Clusteranalyse ein statistisch relevanter Indikator. Diese Ergebnisse decken sich prinzipiell mit den in der Doktorarbeit von Logeswaran erhobenen Befunden, die eine präoperative kardiorespiratorische Dekompensation in der 1. Generation herztransplantierter Kinder in Gießen als einzigen statistisch relevanten Risikoindikator detektieren konnte.

Wie zuvor ausgeführt ergaben die univariaten Testverfahren und die Dichotomisierung am IQ von 85 einen signifikanten Zusammenhang zwischen Kognition und Spender-Empfänger-Verhältnis sowie dem Ausbleiben einer Abstoßung innerhalb eines Monats nach Transplantation. Dabei schnitten die Kinder neurokognitiv besser ab, die in einem jüngeren Alter das Herz eines jüngeren, weniger großen und weniger schweren Spenders erhalten hatten, sodass auch die S/E-Ratio bei diesen Kindern geringer war.

Diese Befunde sind in Einklang mit der Studie von Baum und Mitarbeitern, die in ihrem Kollektiv ebenfalls eine Assoziation zwischen einer Transplantatabstoßung oder Infektionen mit niedrigeren Testergebnissen im motorischen Bereich fanden (58). Im Unterschied dazu konnten Haavisto et al. in ihrem untersuchten Kollektiv jedoch keinen Zusammenhang zwischen neurokognitivem Status und der Anzahl an Abstoßungen nachweisen (69).

Die Variable Krampfanfall vor Herztransplantation korrelierte signifikant mit dem IQ und ist des Weiteren Bestandteil des Clusters 2, bei welchem ebenfalls ein statistischer Zusammenhang mit IQ und Motorik gefunden wurde. Auch Mahle et al. konnten bei Nachuntersuchung von 115 palliativ therapierten HLHS-Schulkinder in einer

multivariaten Analyse das präoperative Auftreten eines Anfalles als einen Prädiktor für einen geringeren Gesamt-IQ identifizieren (60).

Postoperative neurologische Komplikationen fanden sich bei Dichotomisierung an einem IQ-Wert von 85 signifikant häufiger in der Gruppe der Kinder mit niedrigerem IQ. Mit den anderen eingesetzten Verfahren ließ sich dies jedoch nicht zeigen. Auch andere Studien zu diesem Thema konnten bisher keinen Zusammenhang zwischen dieser Variablen und dem kognitiven Status belegen.

Folgende Variablen, die in dieser aktuellen Arbeit keinen statistisch relevanten Zusammenhang mit dem IQ aufwiesen oder aus methodischen Gründen nicht analysiert werden konnten, die aber in vorangegangenen Studien als potentielle Einflussvariablen für Neurokognition, Motorik und Verhalten identifiziert wurden, sind Art des Herzfehlers bzw. Indikation zur Herztransplantation, Zyanose, Wartezeit bis zur Herztransplantation, Notwendigkeit einer mechanischen Kreislaufunterstützung vor Transplantation (MCS), Länge der operativen Bypasszeit (CPB) und hypothermer Kreislaufstillstand (DHCA):

Eine Vielzahl von Arbeiten konnte zeigen, dass Kinder mit einem angeborenen Herzfehler durchschnittlich einen niedrigeren IQ bzw. eine ausgeprägtere neurokognitive Entwicklungsverzögerung als Kinder mit einer Kardiomyopathie aufweisen (66; 68; 69; 71; 111; 149; 155; 162). Ikle et al. sehen das HLHS mit dem größten Risiko für ein schlechteres Outcome im Vergleich zu anderen Kindern mit operativ korrigiertem CHD (61). Im Gegensatz zu diesen Ergebnissen zeigte sich im jetzt untersuchten HTx-Kollektiv ein mit im Mittel 95,4 bei den Kindern mit HLHS sogar etwas höherer IQ als den Kindern mit Kardiomyopathie (91,3). Ein möglicher Grund für das gute Abschneiden der Patienten mit HLHS könnte der verglichen mit anderen Studien relativ frühe Transplantationszeitpunkt (durchschnittlich kleiner als 6 Monate) und die damit verbundenen recht kurzen Wartezeiten bis zur Transplantation sein.

Eine Zyanose bzw. eine chronische Hypoxämie konnte ebenfalls in mehreren Untersuchungen als negativer Prädiktor für den IQ bzw. die neurokognitive Entwicklung bei Kindern mit komplexen Herzfehlern identifiziert werden. In der jetzigen Doktorarbeit fand sich kein signifikanter Zusammenhang zwischen dieser Variablen und dem IQ-Wert. Eine mögliche Erklärung hierfür könnte sein, dass eine solche chronische Hypoxämie bei der überwiegenden Mehrzahl der Patienten (20 von 22) vorlag und aufgrund der kleinen Fallzahl ein solcher Zusammenhang methodisch bedingt gar nicht erkannt werden konnte. Der bedeutsame Einfluss einer chronischen Hypoxämie auf die

neurokognitive Entwicklung von Kindern mit komplexen Herzfehlern wurde schon 1982 erkannt. Aisenberg et al. stellten bei Untersuchung von 173 Säuglingen mit angeborenem Herzfehler fest, dass eine chronische Hypoxämie mit einer verzögerten kognitiven und motorischen Entwicklung einhergeht (112). Ebenfalls bereits zu einem frühen Zeitpunkt (1994) wiesen Stewart et al. darauf hin, dass zyanotische Herzerkrankungen bei Kindern mit HTx öfter mit kognitiven und neurologischen Auffälligkeiten verbunden sind als nicht zyanotische Vitien (180). Stieh et al. fanden 1999 bei Kindern mit CHD, dass eine langfristige Hypoxämie im Säuglingsalter als eine Ursache für motorische Defizite zu berücksichtigen ist und dass eine frühzeitigere Korrektur des zyanotischen Vitiums motorisch förderlich ist (152). Limperopoulos und Mitarbeiter beschreiben, dass arterielle Sauerstoffsättigungen von weniger als 85 % signifikant mit neurologischen Auffälligkeiten bei Säuglingen mit Herzfehlern korrelierten (176). In einer weiteren Arbeit konnten sie jedoch präoperative Sättigungswerte < 85 % nicht als einen negativen Einflussfaktor bestätigen (40). In einem Review vertraten Todaro et al. die Ansicht, dass eine längere Dauer hypoxämischer Zustände, eine chronische Herzinsuffizienz und eine längere Dauer des kardiopulmonalen Bypasses Risikoindikatoren für eine schlechtere neurokognitive Entwicklung von Kindern nach offener Herz-OP sind (33). Auch Hövels-Gürich et al. fanden bei 40 Kindern mit operativer Korrektur einer Fallot'schen Tetralogie oder eines Ventrikelseptumdefektes Hinweise dafür, dass Kinder mit präoperativer Hypoxämie aufgrund eines zyanotischen Vitiums ein erhöhtes Risiko für Aufmerksamkeitsprobleme haben (151). Alonso und Sorensen wiesen 2009 in ihrem Review ebenfalls darauf hin, dass Studien bei Kindern mit zyanotischem Herzvitium durchweg eine Assoziation der chronischen Zyanose mit der kognitiven Beeinträchtigung zeigen. Frühere Korrekturen des Vitiums führten dabei zu einem verbesserten Outcome (67). Ibuki und Mitarbeiter untersuchten in einer prospektiven Studie Kinder im ersten und dritten Lebensjahr mit Transposition der großen Arterien (TGA, n = 10) und sogenanntem Single Ventricle (n = 23) (181). Dabei zeigte sich, dass die TGA-Kinder nach Korrekturoperation deutlich bessere Entwicklungsfortschritte machten als eine palliativ korrigierte Vergleichsgruppe von Kindern mit univentrikulärem Herzen und einer persistierenden Hypoxämie. Magnetresonanztomographisch zeigte sich bei beiden Gruppen bei Erstuntersuchung eine signifikante Verkleinerung des Frontallappen-Volumens im Vergleich zu einer Referenzgruppe. In der palliativ therapierten Gruppe blieb der Frontallappen jedoch auch im dritten Lebensjahr signifikant kleiner als der jetzt normgroße frontale Gehirnbereich der TGA-Gruppe. Die Autoren folgerten daraus, dass Beeinträchtigungen der zerebralen Zirkulation und die Hypoxämie signifikante Effekte

auf das zerebrale Wachstum sowie die Entwicklung von Säuglingen mit kritischem CHD haben.

Ein im Rahmen dieser Studie nicht erfasster Risikoindikator, welcher jedoch immer mehr an Bedeutung gewinnt, sind die zerebralen pathologischen Veränderungen durch die kardiale Erkrankung, auch schon in utero. So beschreiben Chinnock und Mitarbeiter 2008 (66) neuropathologische Befunde von 82 Säuglingen post mortem, welche herztransplantiert wurden. Hierbei zeigten sich in 87 % der Fälle Auffälligkeiten. Als Risikoindikatoren für diese Abweichungen sahen die Autoren Veränderungen des Blutflusses sowohl vor- als auch nachgeburtlich und der damit verbundenen Verminderung der Sauerstoffversorgung an. Auch mögliche Insulte während der Operation im Rahmen eines Kreislaufstillstandes, weitere medizinische Einflussfaktoren wie medikamentöse Nebenwirkungen und verlängerte Krankenhausaufenthalte und genetische Faktoren spielen für sie eine wichtige Rolle für die pathologischen Befunde und die konsekutive Beeinträchtigung der neurokognitiven Entwicklung. Zerebrale Fehlbildungen konnten Glauser et al. bereits 1990 bei Untersuchung von 41 Kindern mit HLHS nachweisen: Bei mehr als einem Viertel fanden sie geringe bis bedeutsame Veränderungen des zentralen Nervensystems (102): Neben offenkundigen Fehlbildungen wie Agenesie des Corpus callosum und Holoprosencephalie fanden sich Fälle von Mikrozephalie und kortikaler Unreife. Prospektive quantitative Volumen-3D-MRI-Untersuchungen von 40 Kindern mit Herzfehlern der Arbeitsgruppe von Watanabe und Mitarbeitern ergaben eine signifikante Reduktion des Volumens der grauen Substanz im Vergleich zu gesunden Kindern, insbesondere im Bereich des Frontal- und Temporallappens (76).

Ikle und Mitarbeiter konnten eine Korrelation zwischen der Wartezeit der Kinder auf das neue Herz und dem IQ aufzeigen (61), die in dem untersuchten Gießener Kollektiv statistisch nicht darstellbar ist. Dabei sahen sie eine Wartezeit von mehr als 4 Monaten als kritisch an. Pro Monat Wartezeit errechneten sie eine IQ-Abnahme von 4,5 Punkten. Auch Haavisto et al. (69) konnten eine negative Korrelation der Wartezeit mit dem Gesamt-IQ finden, während Uzark et al. (68) hingegen – wie in dieser Studie – keine Assoziation zwischen der Zeit bis zur Transplantation und dem IQ feststellen konnten.

Zierer et al. fanden in einer Studie an herztransplantierten Erwachsenen, dass die präoperative Notwendigkeit eines linksventrikulären Unterstützungssystems der stärkste Prädiktor für ein schlechteres neurologisches Outcome war (32). Auch bei dieser Variablen scheint aufgrund der nur geringen Zahl von drei Kindern mit



präoperativer mechanischer Kreislaufunterstützung das Erkennen eines möglichen Einflusses auf den IQ-Wert kaum möglich.

Die Notwendigkeit einer extrakorporalen Zirkulation, die Länge der operativen Bypasszeit und die Dauer des hypothermen Kreislaufstillstands wurden ebenfalls als perioperative Risikoindikatoren für Neurokognition und Motorik in der Literatur diskutiert. In der aktuellen Arbeit konnte keinerlei signifikante Korrelation mit einer der Variablen des operativen Managements nachgewiesen werden. Untersuchungen der Arbeitsgruppe um Mahle et al. zeigten jedoch, dass bei Kindern mit HLHS eine längere Bypasszeit und verlängerte Hypothermie mit einem schlechteren neurokognitiven Outcome verknüpft waren (60). In den Untersuchungen sechs Jahre später von 47 Kindern mit HLHS und der Therapie mittels Norwood-Verfahren oder HTx stellte sich jedoch kein Zusammenhang der CPB bzw. des DHCA mit der neurokognitiven Entwicklung dar (63). Bei den 155 Kindern mit TGA und Zustand nach arterieller Switch-Operation fanden Wypij und seine Mitarbeiter negative Auswirkungen eines längeren hypothermen Kreislaufstillstandes auf die neurokognitive Entwicklung (107). In ihren Untersuchungen zeigte sich eine „Cut-off-Grenze“ größer 40 Minuten für den Kreislaufstillstand. Ähnliche Befunde wurden von Forbes und Mitarbeitern erhoben (39; 182). Mahle und Wernosky fanden bei Nachuntersuchung von Kindern mit palliativ therapiertem HLHS eine kritische zeitliche Grenze des DHCA von 45-50 Minuten (42). Auch in einer Studie von Baum et al. schnitten Kinder mit DHCA sowohl kognitiv als auch motorisch signifikant schlechter ab bei einer Dauer des DHCA > 30 Minuten (58). Baranowska et al. konnten eine CPB-Zeit von > 142 Minuten, insbesondere eine Aortenabklemmzeit von > 88 Minuten und eine Beatmungszeit postoperativ von > 30,5 Stunden als neurokognitive Risikoindikatoren identifizieren (183). Tierexperimentell konnte anhand der Untersuchung von 41 Ferkeln gezeigt werden, dass die Blut-Hirn-Schranke während des hypothermen Kreislaufstillstandes (25° C für eine Stunde) eine höhere Permeabilität aufweist (184). Dieser Anstieg könnte dabei sowohl ein Zeichen für als auch der Mechanismus der Hirnschädigung sein.

Mahle et al. konnten eine Assoziation eines verlängerten stationären Aufenthaltes in der Zeit der initialen Palliation des HLHS mit einem schlechteren schulischen Outcome feststellen (60). Ähnliches fanden Newburger und Kollegen, die detailliert die Entwicklung von 155 Kindern nach operativer Korrektur einer TGA im Säuglingsalter im Zusammenhang mit dem postoperativen intensivstationären Aufenthalt untersuchten (77). In der Arbeit von Mahle et al. 2006 bei Kindern mit HLHS zeigte sich ein längerer postoperativer Krankenhausaufenthalt als Prädiktor für einen signifikant geringeren IQ-Wert. Bezogen auf den Gesamt-IQ war dabei eine Grenze von 40 Tagen als kritischer

„Cut-off-Wert“ feststellbar: Kinder mit einer Aufenthaltsdauer > 40 Tagen poststationär erzielten durchschnittlich einen IQ von 78, während die Kinder mit kürzerer Aufenthaltsdauer einen Durchschnitts-IQ von 92 erreichten (63). Auch Forbess et al. detektierten 2002 die zeitliche Dauer des intensivmedizinischen Aufenthaltes bei Kindern nach Korrektur oder Palliation eines CHD als Risikoindikator für die neurologische Entwicklung (39). Ebenso konnten Bordacova und Mitarbeiter bei ihrer Querschnittstudie von 19 Kindern nach Norwood-Verfahren eine starke Assoziation der Dauer des stationären Aufenthaltes mit der neuropsychologischen Entwicklung der Kinder feststellen (185). Die Untersuchungen Limperopoulos et al. von 131 CHD-Kindern konnte eine Beziehung zwischen der Länge des intensivstationären Aufenthaltes und sowohl der Fein- als auch der Grobmotorik herstellen (40). Ballweg und Mitarbeiter zeigten bei CHD-Kindern mit chirurgischer Intervention, dass die Länge des Aufenthalts sowohl auf Intensivstation als auch allgemein im Krankenhaus ein wichtiger Marker für spätere neurologische Erkrankungen sein kann (46).

Generell uneinheitlich wird die Bedeutung des sozioökonomischen Status für die neurokognitive Entwicklung bewertet. So beschreiben mehrere Studien einen Zusammenhang mit dem Intelligenzquotienten. Die prospektive Untersuchung von Tong et al. konnte beispielsweise anhand von 723 Kindern zeigen, dass der sozioökonomische Status und der elterliche IQ einen wichtigen Einfluss auf die kognitive Entwicklung von Kindern allgemein haben (79). Auch Forbess et al. fanden heraus, dass in einer Gruppe palliativ operierter Kinder mit angeborenem Herzfehler der sozioökonomische Status von Bedeutung für die weitere Entwicklung herzkranker Kinder ist. Insbesondere fand sich eine Korrelation mit dem Gesamt-IQ (39). Ähnliche Befunde wurden bei Nachuntersuchungen von Kindern mit Fontan-Operation erhoben (186). Außerdem zeigte sich in den Untersuchungen von Rodrigue et al. bzgl. der mütterlichen Belastung solitär transplantierte Kinder ein Zusammenhang zwischen einem geringeren SES mit einem erhöhten Stresslevel, geringeren Bewältigungsstrategien, vermehrten Familienkonflikten und geringerer familiärer Unterstützung (173). Auch Baum et al. fanden Hinweise für einen Zusammenhang des SES und der weiteren kindlichen Entwicklung nach HTx (44). Ballweg und Mitarbeiter unterstreichen in ihrem Review von Kindern nach kardialen Eingriff aufgrund eines CHDs die Bedeutung des SES auf die neurokognitive Entwicklung anhand von fünf Studien (46). Ebenso berichten Hövels-Gürich et al. von einem Zusammenhang besserer Testresultate in allen untersuchten Bereichen bei einem höheren SES und höherem Alter der 5- bis 10-jährigen Kinder nach Korrektur-OP der Fallot'schen Tetralogie oder eines Ventrikelseptumdefektes im Säuglingsalter (187). In der

retrospektiven Untersuchung bzgl. des Einflusses des SES mit Einschluss aller 5125 primär herztransplantierten Kinder in den USA zwischen 2000 und 2011 fanden Davies et al. eine Assoziation zwischen geringerem SES und schlechterem Outcome nach Transplantation (188). Im Gegensatz dazu konnten andere Studien – sowohl bei Kindern mit HLHS, Kardiomyopathie, bei Kindern mit operativer Korrektur eines anderen angeborenen Herzfehles als auch bei Herztransplantation im Kindesalter – jedoch keinen oder nur einen geringen Zusammenhang zwischen der neurokognitiven Entwicklung und der Lebensqualität mit dem elterlichen Bildungshintergrund finden (40; 59–61; 69; 165; 168).

## **8. Schlussfolgerung und Ausblick**

In dieser Doktorarbeit wurde umfassend ein Kollektiv von 28 herztransplantierten Kindern im Alter von 5 – 11 Jahren nachuntersucht. Zudem wurden die Befunde mit denen eines parallelisierten Normalkollektivs verglichen. Zwar lag der mittlere Intelligenzquotient im Normalbereich, doch lag der IQ-Wert bei rund 25 % der Kinder unterhalb von einer Standardabweichung des Mittelwertes. Analog dazu fanden sich deutlich häufiger als im Vergleichskollektiv motorische Einschränkungen, Konzentrationsstörungen und auch Verhaltensauffälligkeiten. Auch ergaben sich bei den Eltern Hinweise für eine erhöhte psychische Belastung bzw. psychische Auffälligkeiten. Trotz dieser Befunde wird die Lebensqualität der herztransplantierten Kinder in den allermeisten Fällen als gut eingeschätzt. Diese Befunde stehen im Wesentlichen in Einklang mit den Ergebnissen anderer Studien zu diesem Thema (34; 42; 44; 48; 56–58; 61; 62; 67–70). Auffallend war der Mangel an adäquaten Fördermaßnahmen bei einer nicht unerheblichen Zahl von Kindern. Konsequenzen dieser Untersuchung müssen daher eine möglichst frühzeitige und ggf. auch wiederholte Bestimmung des Entwicklungsstandes von herztransplantierten Kindern und eine frühzeitige und konsequente Förderung sein, um die weitere Entwicklung der Kinder bestmöglich unterstützen zu können. Langfristiges Ziel ist es, alle im Gießener Kinderherzzentrum herztransplantierten Kinder neurokognitiv und motorisch sowie bezüglich des Verhaltens und der Lebensqualität nachzuuntersuchen. Studien mit mehrfachen Testungen im Verlauf (longitudinal) und mit Einsatz bildgebender Verfahren sollen erfolgen, um ein besseres „Bild“ der kindlichen Entwicklung aufzuzeigen (37; 44; 62; 189). Dabei sind zur genaueren Darstellung der zerebralen Veränderungen longitudinale MRI-Untersuchungen sowohl pränatal und als auch postnatal anzustreben (35; 66).

Aufgrund der in dieser und auch in anderen Studien nur geringen Fallzahlen (67) wären multizentrische Studien wichtig. Weiterhin wäre eine differenzierte Befragung von Mutter und Vater sowie Lehrer von Vorteil, da bisherige Studien teils große Diskrepanzen zwischen den einzelnen Perspektiven aufzeigen konnten (54; 65; 136; 165). Ziel bleibt des Weiteren die Erstellung eines „Risikoprofils“, wie es auch in dieser vorliegenden Arbeit mittels der Komponentenbildung versucht wurde. Hiermit könnten möglichst frühzeitig allgemeine sowie individuell angepasste Unterstützungsprogramme entwickelt werden (67). Hilfreich wären auch eine Standardisierung der testpsychologischen Diagnostik, wie es beispielweise Hövels-Gürich für die neuropsychologische Nachuntersuchung nach HLM-OP im Alter von 2 und 5 Jahren vorschlägt (64).

## 9. Zusammenfassung

### 9.1 *in deutscher Sprache*

Nach der ersten erfolgreichen Herztransplantation eines Kindes 1984 steht die heutige Kinderkardiologie einer in den letzten Jahren verstärkt in den Fokus des wissenschaftlichen Interesses geratenen Herausforderung gegenüber: Mit der Möglichkeit, Kindern nicht nur kurzzeitig das Überleben mit einem neuen Herzen zu ermöglichen, sondern darüber hinaus das Erwachsenenalter zu erreichen, stellt sich die Frage nach der neurokognitiven, motorischen und psychosozialen Entwicklung, der Lebensqualität sowie der Suche nach möglichen medizinisch beeinflussbaren Faktoren und Prädiktoren.

Diese monozentrische Studie am Gießener Kinderherzzentrum umfasst 28 in den ersten 4 Lebensjahren (Durchschnittsalter 15,2 Monate) herztransplantierte 5 – 11 Jahre alte Kinder, welche in dem Zeitraum von September 2001 bis Februar 2007 ein neues Herz erhalten haben und vergleicht diese mit einem nach Geschlecht, Alter und sozioökonomischen Status parallelisierten Kontrollkollektiv. Grund für die Übertragung des neuen Herzens war bei 14 Kindern ein angeborener Herzfehler – davon hatten 8 Kinder ein Hypoplastisches Linksherzsyndrom – und bei der anderen Hälfte eine Kardiomyopathie.

Bezüglich der Neurokognition mit der Hauptzielvariablen IQ (*Culture Fair Intelligence Scale 1 / Culture Fair Intelligence Test 20 Revision*) erreichen die herztransplantierten Kinder einen Mittelwert von 91,4 (Median 98, Spannweite 54 bis 115). 7 Kinder (= 25 %) erzielen ein Testergebnis  $\leq 85$ , wovon sich 3 Kinder in einem grenzwertigen Bereich (70-84 IQ-Punkte) und 3 Kinder im Bereich der leichten Intelligenzminderung (IQ 50-69) befinden. Hinsichtlich der selektiven Aufmerksamkeit – überprüft je nach Alter mittels der *Kaseler-Konzentrations-Aufgabe KKA* oder des *d2-R* – schneiden 20 Kinder (= 71,4 %) mit einem unauffälligen Ergebnis ab; ein grenzwertiges Ergebnis erzielen 2 Kinder (= 7,1 %), 6 (= 21,4 %) befinden sich in dem klinisch auffälligen Bereich eines Prozentranges  $\leq 5$ . Neurologisch weisen 3 der transplantierten Kinder (= 10,7 %) ein funktionell relevantes neurologisches Defizit auf. Verglichen mit dem Kontrollkollektiv sind dabei in allen Tests und Subtests signifikante bis höchst signifikante Unterschiede zu verzeichnen.

Bei der Untersuchung von Verhaltensauffälligkeiten mittels des Elternfragebogens *Child Behavior Checklist / 4-18* zeigt sich bei 3 transplantierten Kindern (= 11,1 %) ein grenzwertiges Gesamtergebnis, insgesamt 10 Kinder (= 37,0 %) liegen im auffälligen Bereich. Hervorzuheben ist die hohe Konformität der elterlichen

Beantwortung des Fragebogens hinsichtlich der Aufmerksamkeit mit dem objektiven Testwert des Aufmerksamkeitstests (Übereinstimmung in 85,2 %). Der Vergleich der elterlichen Beantwortung des Kontrollkollektivs ist mit Ausnahme der Skala „Externalisierende Verhaltensauffälligkeiten“ in allen untersuchten Kategorien hoch, bezüglich „Aufmerksamkeitsprobleme“ höchst signifikant.

Der Elternfragebogen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität *Short-Form36-Health Survey* verdeutlicht die allgemein gute Lebensqualität der Kinder nach Übertragung des Herzens.

Das auffälligste Ergebnis zeigt sich in der Untersuchung der motorischen Fähigkeiten (*Test Movement Assessment Battery for Children – Second Edition*): Hinsichtlich der Prozentränge des Gesamtergebnisses erzielen die herztransplantierten Kinder einen Mittelwert von 15,5 und einen Median von 9,0. Insgesamt 19 der 28 untersuchten Kinder (= 67,9 %) schneiden unterhalb der Grenze des Prozentranges von 15 ab (davon 13 Kinder mit Prozentrang  $\leq 5$ ). Bei Gegenüberstellung mit den Ergebnissen des Kontrollkollektivs resultieren durchweg höchst signifikante Unterschiede. Hervorzuheben ist der Vergleich des Testergebnisses mit der individuellen Unterstützung: Weniger als die Hälfte der Kinder mit auffälligen motorischen Resultaten erhielten eine spezifische Förderung.

So haben im Säuglings-/Kleinkindalter herztransplantierte Kinder ein erhöhtes Risiko für neurokognitive, psychosoziale und motorische Defizite, welche im Langzeitverlauf verstärkt Beachtung finden sollten, um durch langfristige kontinuierliche Evaluationen und Nachsorgeprogramme frühzeitig individuelle Beeinträchtigungen bessern und ausgleichen zu können.

Bei der Analyse möglicher prä-, peri- und postoperativer Indikatoren für Neurokognition, Motorik und Verhalten schnitten bei Zusammenfassung dreier statistischer Schritte (Einzelindikatorenanalyse, Dichotomisierung des herztransplantierten Kollektivs bei  $IQ \leq 85$  und Clusterbildung zur Berechnung eines Risikoindex) die Kinder besser ab, welche in einem jüngeren Alter das Herz eines jüngeren, weniger schweren und weniger großen Spenders empfangen hatten und somit die S/E-Ratio weniger groß war. Neben Krampfanfällen und langer Dauer einer Beatmung präoperativ sind eine kardiorespiratorische Dekompensation vor der Transplantation, eine Abstoßung des neuen Herzes in der Akutphase innerhalb 4 Wochen postoperativ und neurologische Komplikationen im postoperativen Verlauf möglicherweise negative Indikatoren für die weitere Entwicklung der herztransplantierten Kinder.

## **9.2 in englischer Sprache**

After the first successful heart transplant of a child in 1984, the current pediatric cardiology faces new challenges which has gradually become the focus of scientific interest in the recent years: With the ability to enable children not only a short term survival with a new heart, but also to survive into adulthood, the questions of the neurocognitive, motor, and psychosocial development, quality of life and possible risk factors, and predictors arise.

The single-center study at Giessen Children's Heart Center includes 28 in the first four years of life (mean age 15.2 months) heart transplant 5-11 years old children, who have received a new heart in the time frame between September 2001 and February 2007 and compares these collectives with a control group parallelized by sex, age and socio-economic status. Reasons for the transfer of the new heart were a congenital heart defect in the case of 14 children - including 8 children with hypoplastic left heart syndrome - and in the other half a cardiomyopathy.

Concerning neurocognition with the main target variable IQ (*Culture Fair Intelligence Scale 1 / Culture Fair Intelligence Test 20 Revision*) the heart transplant children reach an average of 91.4 (median 98, range 54-115). 7 children (= 25 %) achieve a test result  $\leq 85$ , of which 3 children are in a borderline range (70-84 IQ points) and 3 children are in the area of mild mental retardation (50-69). Regarding selective attention - checked according to age by the *Kaseler-Konzentrations-Aufgabe KKA* or *d2-R* - 20 children (= 71.4 %) accomplish an inconspicuous result; borderline results achieve in 2 children (= 7.1 %), 6 (= 21.4 %) are located in the area of a clinically symptomatic percent range  $\leq 5$ . 3 of the transplant children (= 10.7 %) have a functionally relevant neurological deficit. Compared with the control group significant to highly significant differences exist in all tests and subtests.

By studying behavioural problems by the use of the parent questionnaire *Child Behaviour Checklist / 4-18* 3 transplant children (= 11.1 %) have a borderline test result and a total of 10 children (= 37.0 %) are in the striking range. Notable is the high compliance of parental response to the questionnaire regarding to attention compared with the objective attention test's result (accordance in 85.2 %). The comparison of the parental response with the control group indicates high significance in all categories except for the scale 'externalizing behaviour problems'. Regarding 'attention problems' the results are even highly significant.

The parent questionnaire *Short-Form36-Health Survey* for health-related quality of life highlights the overall good quality of the childrens' life after transmission of the heart.

The most striking conclusions can be drawn from the motor test results of the *Movement Assessment Battery for Children - Second Edition*: With regard to the percentile of the overall result the heart transplant children achieve an average of 15.5 and a median of 9.0. A total of 19 of the 28 examined children (= 67.9 %) cut below the 15 percentage range limit (including 13 children with percentile rank  $\leq 5$ ). In comparison with the results of the control group there are consistently highly significant differences. To the comparison of the test results with the individual support needs to be emphasized: Only less than half of the children with abnormal motor outcomes received specific assistance.

So, during infancy/early childhood heart-transplanted children have an increased risk for neurocognitive, psychosocial and motor deficits, which should be taken heed of in the long-term course by continuous evaluations and follow-up programs in order to be able to improve and compensate individual impairments at an early stage.

Analysing possible pre-, peri- and postoperative factors influencing neurocognition, motor skills and behaviour – evaluated in three statistical steps (single factor analysis, dichotomy of the heart transplant collective at IQ  $\leq 85$ , and clustering factors to calculate a risk index) the children who received the heart at a younger age from a younger, less heavy and smaller donor with a lower S/E-ratio performed better. In addition to seizures and the duration of ventilation preoperatively a cardiorespiratory decompensation before transplantation, a rejection of the new heart in the acute phase over 4 weeks postoperatively, and neurological complications over the course of time after the transplantation are possibly negative indicators for the further development of the heart transplant children.



## 10. Literaturverzeichnis

1. Haas, N. A.; Kleideiter, U. (2011): Kinderkardiologie. Klinik und Praxis der Herzerkrankungen bei Kindern, Jugendlichen und jungen Erwachsenen. 1. Auflage. Stuttgart: Thieme.
2. Goldberg, S. W.; Fisher, S. A.; Wehman, B.; Mehra, M. R. (2014): Adults with congenital heart disease and heart transplantation: optimizing outcomes. In: *The Journal of heart and lung transplantation: the official publication of the International Society for Heart Transplantation* 33 (9), S. 873–877. DOI: 10.1016/j.healun.2014.05.001.
3. Chinnock, R. E.; Bailey, L. L. (2011): Heart transplantation for congenital heart disease in the first year of life. In: *Current cardiology reviews* 7 (2), S. 72–84. DOI: 10.2174/157340311797484231.
4. Bailey, L. L. (2009): The Evolution of Infant Heart Transplantation. In: *The Journal of Heart and Lung Transplantation* 28 (12), S. 1241–1245. DOI: 10.1016/j.healun.2009.07.021.
5. Bailey, L. L.; Assaad, A. N.; Trimm, R. F.; Nehlsen-Cannarella, S. L.; Kanakriyeh, M. S.; Haas, G. S.; Jacobson, J. G. (1988): Orthotopic transplantation during early infancy as therapy for incurable congenital heart disease. In: *Annals of surgery* 208 (3), S. 279–286.
6. Schowengerdt, K. O. (2006): Advances in pediatric heart transplantation. In: *Current opinion in pediatrics* 18 (5), S. 512–517. DOI: 10.1097/01.mop.0000245351.37713.13.
7. Huebler, M.; Schubert, S.; Lehmkuhl, H. B.; Weng, Y.; Miera, O.; Alexi-Meskishvili, V. et al. (2011): Pediatric heart transplantation: 23-year single-center experience. In: *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery* 39 (5), S. e83–e89. DOI: 10.1016/j.ejcts.2010.12.067.
8. Dipchand, A. I.; Edwards, L. B.; Kucheryavaya, A. Y.; Benden, C.; Dobbels, F.; Levvey, B. J. et al. (2014): The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Seventeenth Official Pediatric Heart Transplantation Report—2014; Focus Theme: Retransplantation. In: *The Journal of Heart and Lung Transplantation* 33 (10), S. 985–995. DOI: 10.1016/j.healun.2014.08.002.

9. Schubert, S. (2011): Klinische Aspekte in der Kinderherztransplantation. Habilitationsschrift. Charite, Berlin. Medizinische Fakultät Charite-Universitätsmedizin Berlin.
10. Voeller, R. K.; Epstein, D. J.; Guthrie, T. J.; Gandhi, S. K.; Canter, C. E.; Huddleston, C. B. (2012): Trends in the Indications and Survival in Pediatric Heart Transplants: A 24-year Single-Center Experience in 307 Patients. In: *The Annals of thoracic surgery* 94 (3), S. 807–816. DOI: 10.1016/j.athoracsur.2012.02.052.
11. Bauer, J.; Thul, J.; Valeske, K.; Müller, M.; Michel-Behnke, I.; Gehron, J. et al. (2005): Perioperative management in pediatric heart transplantation. In: *The Thoracic and cardiovascular surgeon* 53 Suppl 2, S. 8. DOI: 10.1055/s-2004-830470.
12. Alkhaldi, A.; Chin, C.; Bernstein, D. (2006): Pediatric cardiac transplantation. In: *Seminars in pediatric surgery* 15 (3), S. 188–198. DOI: 10.1053/j.sempedsurg.2006.03.011.
13. Hetzer, R.; Weng, Y.; Delmo Walter, E. M. (2013): State of the art in paediatric heart transplantation: the Berlin experience. In: *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery* 43 (2), S. 258–267. DOI: 10.1093/ejcts/ezs588.
14. Hsu, D. T.; Lamour, J. M. (2015): Changing indications for pediatric heart transplantation: complex congenital heart disease. In: *Circulation* 131 (1), S. 91–99. DOI: 10.1161/circulationaha.114.001377.
15. Bastardi, H. J.; Naftel, D. C.; Webber, S. A.; Dillis, S.; Kirklin, J. K.; Blume, E. D. (2008): Ventricular assist devices as a bridge to heart transplantation in children. In: *The Journal of cardiovascular nursing* 23 (1), S. 25–29. DOI: 10.1097/01.JCN.0000305060.81000.5e.
16. Cassidy, J.; Haynes, S.; Kirk, R.; Crossland, D.; Smith, J. H.; Hamilton, L. et al. (2009): Changing patterns of bridging to heart transplantation in children. In: *The Journal of heart and lung transplantation: the official publication of the International Society for Heart Transplantation* 28 (3), S. 249–254. DOI: 10.1016/j.healun.2008.11.912.
17. Miera, O.; Potapov, E. V.; Redlin, M.; Stepanenko, A.; Berger, F.; Hetzer, R.; Hubler, M. (2011): First experiences with the HeartWare ventricular assist system in children. In: *The Annals of thoracic surgery* 91 (4), S. 1256–1260. DOI: 10.1016/j.athoracsur.2010.12.013.

18. Smits, J. M.; Thul, J.; Pauw, M. de; Walter, E. D.; Streliece, A.; Green, D. et al. (2014): Pediatric heart allocation and transplantation in Eurotransplant. In: *Transplant international: official journal of the European Society for Organ Transplantation*. DOI: 10.1111/tri.12356.
19. Epailly, E.; Albanell, J.; Andreassen, A.; Bara, C.; Campistol, J. M.; Delgado, J. F. et al. (2011): Proliferation signal inhibitors and post-transplant malignancies in heart transplantation: practical clinical management questions. In: *Clinical transplantation* 25 (5), S. 86. DOI: 10.1111/j.1399-0012.2011.01476.x.
20. Bauer, J.; Bartram, U.; Thul, J.; Schranz, D. (2007): Morbidität nach Herztransplantation. In: *Monatsschrift Kinderheilkunde* 155 (11), S. 1040–1047. DOI: 10.1007/s00112-007-1632-4.
21. Zangwill, S. (2017): Five decades of pediatric heart transplantation: challenges overcome, challenges remaining. In: *Current Opinion in Cardiology* 32 (1), S. 69–77. DOI: 10.1097/HCO.0000000000000351.
22. Groetzner, J.; Reichart, B.; Roemer, U.; Tiete, A.; Sachweh, J.; Kozlik-Feldmann, R. et al. (2005): Results of pediatric cardiac transplantation -- long-term results of a 15-year experience. In: *The Thoracic and cardiovascular surgeon* 53 Suppl 2, S. 54. DOI: 10.1055/s-2004-830456.
23. Behnke-Hall, K.; Bauer, J.; Thul, J.; Akintürk, H.; Valeske, K.; Logeswaran, T.; Schranz, D. (2011): Pädiatrische Herztransplantation 2011. In: *Transplantationsmedizin* 23, S. 16–25. Online verfügbar unter [www.transplantation.de/fileadmin/transplantation/txmedizin/txmedizin\\_2011\\_1/03\\_behnke-hall.pdf](http://www.transplantation.de/fileadmin/transplantation/txmedizin/txmedizin_2011_1/03_behnke-hall.pdf), zuletzt geprüft am 06.01.2017.
24. Addonizio, L. J.; Hsu, D. T.; Fuzesi, L.; Smith, C. R.; Rose, E. A. (1989): Optimal timing of pediatric heart transplantation. In: *Circulation* 80 (5 Pt 2), S. 9.
25. LaRosa, C.; Jorge B., H.; Meyers, K. E. C. (2011): Outcomes in pediatric solid-organ transplantation. In: *Pediatric Transplantation* 15 (2), S. 128–141. DOI: 10.1111/j.1399-3046.2010.01434.x.
26. Canter, C. E.; Shaddy, R. E.; Bernstein, D.; Hsu, D. T.; Chrisant, M. R. K.; Kirklin, J. K. et al. (2007): Indications for heart transplantation in pediatric heart disease: a scientific statement from the American Heart Association Council on Cardiovascular Disease in the Young; the Councils on Clinical Cardiology, Cardiovascular Nursing, and Cardiovascular Surgery and Anesthesia; and the

- Quality of Care and Outcomes Research Interdisciplinary Working Group. In: *Circulation* 115 (5), S. 658–676. DOI: 10.1161/circulationaha.106.180449.
27. Lund, L. H.; Edwards, L. B.; Kucheryavaya, A. Y.; Dipchand, A. I.; Benden, C.; Christie, J. D. et al. (2013): The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: thirtieth official adult heart transplant report--2013; focus theme: age. In: *The Journal of heart and lung transplantation: the official publication of the International Society for Heart Transplantation* 32 (10), S. 951–964. DOI: 10.1016/j.healun.2013.08.006.
28. Bauer, J.; Dapper, F.; Kroll, J.; Knothe, C.; Bohle, R. M.; Thul, J. et al. (1997): Herztransplantation bei Neugeborenen und Säuglingen. Derzeitiger Stand im Kontext der Erfahrungen am Kinderherzzentrum Gießen. In: *Deutsches Ärzteblatt* 94 (47), S. 48–91.
29. UKGM - Universitätsklinikum Giessen (2015): Kinderherzchirurgie. Hg. v. Rhön-Klinikum AG. Online verfügbar unter [http://www.ukgm.de/ugm\\_2/deu/ugi\\_kvc/2204.html](http://www.ukgm.de/ugm_2/deu/ugi_kvc/2204.html), zuletzt geprüft am 06.01.2017.
30. Bauer, J.; Thul, J.; Krämer, U.; Hagel, K. J.; Akintürk, H.; Valeske, K. et al. (2001): Heart transplantation in children and infants: short-term outcome and long-term follow-up. In: *Pediatric Transplantation* 5 (6), S. 457–462.
31. Perez-Miralles, F.; Sanchez-Manso, J. C.; Almenar-Bonet, L.; Sevilla-Mantecon, T.; Martinez-Dolz, L.; Vilchez-Padilla, J. J. (2005): Incidence of and risk factors for neurologic complications after heart transplantation. In: *Transplantation proceedings* 37 (9), S. 4067–4070. DOI: 10.1016/j.transproceed.2005.09.162.
32. Zierer, A.; Melby, S. J.; Voeller, R. K.; Guthrie, T. J.; Al-Dadah, A. S.; Meyers, B. F. et al. (2007): Significance of neurologic complications in the modern era of cardiac transplantation. In: *The Annals of thoracic surgery* 83 (5), S. 1684–1690. DOI: 10.1016/j.athoracsur.2006.12.017.
33. Todaro, J. F.; Fennell E. B.; Sears S. F.; Rodrigue, J. R.; Roche, A. K. (2000): Review: Cognitive and Psychological Outcomes in Pediatric Heart Transplantation. In: *Journal of Pediatric Psychology* 25 (8), S. 567–576. DOI: 10.1093/jpepsy/25.8.567.

34. Hollander, S. A.; Chen, S.; Luikart, H.; Burge, M.; Hollander, A. M.; Rosenthal, D. N. et al. (2015): Quality of life and metrics of achievement in long-term adult survivors of pediatric heart transplant. In: *Pediatric Transplantation* 19 (1), S. 76–81. DOI: 10.1111/petr.12384.
35. Donofrio, M. T.; Bremer, Y. A.; Schieken, R. M.; Gennings, C.; Morton, L. D.; Eidem, B. W. et al. (2003): Autoregulation of cerebral blood flow in fetuses with congenital heart disease: the brain sparing effect. In: *Pediatric cardiology* 24 (5), S. 436–443. DOI: 10.1007/s00246-002-0404-0.
36. Baum, M.; Freier, M. C.; Chinnock, R. E. (2003): Neurodevelopmental outcome of solid organ transplantation in children. In: *Pediatric Clinics of North America* 50 (6), S. 1493.
37. Freier, M. C.; Babikian, T.; Pivonka, J.; Burley Aaen, T.; Gardner, J. M.; Baum, M. et al. (2004): A longitudinal perspective on neurodevelopmental outcome after infant cardiac transplantation. In: *The Journal of heart and lung transplantation: the official publication of the International Society for Heart Transplantation* 23 (7), S. 857–864. DOI: 10.1016/j.healun.2003.08.003.
38. Herberg, U.; Hövels-Gürich, H. (2012): Neurologische und psychomotorische Entwicklung von Feten und Neugeborenen mit angeborenen Herzfehlern - Ursachen und Prävalenz von Störungen im Langzeitverlauf. In: *Zeitschrift für Geburtshilfe und Neonatologie* 216 (03), S. 132–140. DOI: 10.1055/s-0032-1312670.
39. Forbess, J. M.; Visconti, K. J.; Hancock-Friesen, C.; Howe, R. C.; Bellinger, D. C.; Jonas, R. A. (2002): Neurodevelopmental outcome after congenital heart surgery: results from an institutional registry. In: *Circulation* 106 (12 Suppl 1), S. 102.
40. Limperopoulos, C.; Majnemer, A.; Shevell, M. I.; Rohlicek, C.; Rosenblatt, B.; Tchervenkov, C.; Darwish, H. Z. (2002): Predictors of developmental disabilities after open heart surgery in young children with congenital heart defects. In: *The Journal of pediatrics* 141 (1), S. 51–58. DOI: 10.1067/mpd.2002.125227.
41. Dittrich, H.; Buhrer, C.; Grimmer, I.; Dittrich, S.; Abdul-Khaliq, H.; Lange, P. E. (2003): Neurodevelopment at 1 year of age in infants with congenital heart disease. In: *Heart (British Cardiac Society)* 89 (4), S. 436–441.

42. Mahle, W. T.; Wernovsky, G. (2004): Neurodevelopmental outcomes in hypoplastic left heart syndrome. In: *Seminars in Thoracic and Cardiovascular Surgery* 7, S. 39–47.
43. Green, A. (2004): Outcomes of congenital heart disease: a review. In: *Pediatric nursing* 30 (4), S. 280–284.
44. Baum, M.; Freier, M. C.; Freeman K.; Babikian, T.; Ashwal, S.; Chinnock, R.; Bailey, L. (2004): Neuropsychological outcome of infant heart transplant recipients. In: *The Journal of pediatrics* 145 (3), S. 365–372. DOI: 10.1016/j.jpeds.2004.05.047.
45. Brosig, C. L.; Mussatto, K. A.; Kuhn, E. M.; Tweddell, J. S. (2007): Neurodevelopmental outcome in preschool survivors of complex congenital heart disease: implications for clinical practice. In: *Journal of pediatric health care: official publication of National Association of Pediatric Nurse Associates & Practitioners* 21 (1), S. 3–12. DOI: 10.1016/j.pedhc.2006.03.008.
46. Ballweg, J. A.; Wernovsky, G.; Gaynor, J. W. (2007): Neurodevelopmental outcomes following congenital heart surgery. In: *Pediatric cardiology* 28 (2), S. 126–133. DOI: 10.1007/s00246-006-1450-9.
47. Majnemer, A.; Limperopoulos, C.; Shevell, M.; Rohlicek, C.; Rosenblatt, B.; Tchervenkov, C. (2008): Developmental and Functional Outcomes at School Entry in Children with Congenital Heart Defects. In: *The Journal of pediatrics* 153 (1), S. 55. DOI: 10.1016/j.jpeds.2007.12.019.
48. Donofrio, M. T.; Massaro, A. N. (2010): Impact of Congenital Heart Disease on Brain Development and Neurodevelopmental Outcome. In: *International Journal of Pediatrics* 2010 (19), S. 1–13. DOI: 10.1155/2010/359390.
49. Gaynor, J. W.; Gerdes, M.; Nord, A. S.; Bernbaum, J.; Zackai, E.; Wernovsky, G. et al. (2010): Is cardiac diagnosis a predictor of neurodevelopmental outcome after cardiac surgery in infancy? In: *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery* 140 (6), S. 1230–1237. DOI: 10.1016/j.jtcvs.2010.07.069.
50. Martinez-Biarge, M.; Jowett, V. C.; Cowan, F. M.; Wusthoff, C. J. (2013): Neurodevelopmental outcome in children with congenital heart disease. In: *Seminars in fetal & neonatal medicine* 18 (5), S. 279–285. DOI: 10.1016/j.siny.2013.04.006.

51. Wernovsky, G.; Newburger, J. (2003): Neurologic and developmental morbidity in children with complex congenital heart disease. In: *The Journal of pediatrics* 142 (1), S. 6–8. DOI: 10.1067/mpd.2003.mpd0354.
52. Andropoulos, D. B.; Brady, K. M.; Easley, R. B.; Fraser, C. D. Jr. (2010): Neuroprotection in Pediatric Cardiac Surgery: What is on the Horizon? In: *Progress in pediatric cardiology* 29 (2), S. 113–122. DOI: 10.1016/j.ppedcard.2010.06.005.
53. Karsdorp, P. A.; Everaerd, W.; Kindt, M.; Mulder, B. J. M. (2007): Psychological and cognitive functioning in children and adolescents with congenital heart disease: a meta-analysis. In: *Journal of Pediatric Psychology* 32 (5), S. 527–541. DOI: 10.1093/jpepsy/jsl047.
54. Bellinger, D. C.; Newburger, J. W. (2010): Neuropsychological, psychosocial, and quality-of-life outcomes in children and adolescents with congenital heart disease. In: *Progress in pediatric cardiology* 29 (2), S. 87–92. DOI: 10.1016/j.ppedcard.2010.06.007.
55. Brosig, C.; Pai, A.; Fairey, E.; Krempien, J.; McBride, M.; Lefkowitz, D. S. (2014): Child and family adjustment following pediatric solid organ transplantation: factors to consider during the early years post-transplant. In: *Pediatric Transplantation* 18 (6), S. 559–567. DOI: 10.1111/petr.12286.
56. Baum, M.; Chinnock, R.; Ashwal, S.; Peverini, R.; Trimm, F.; Bailey, L. (1993): Growth and neurodevelopmental outcome of infants undergoing heart transplantation. In: *The Journal of heart and lung transplantation: the official publication of the International Society for Heart Transplantation* 12 (6 Pt 2), S. 7.
57. Wray, J.; Pot-Mees, C.; Zeitlin, H.; Radley-Smith, R.; Yacoub, M. (1994): Cognitive function and behavioural status in paediatric heart and heart-lung transplant recipients: the Harefield experience. In: *British Medical Journal (Clinical research ed.)* 309 (6958), S. 837–841.
58. Baum M.; Freier C.; Freeman K. R.; Chinnock, R. E. (2000): Developmental outcomes and cognitive functioning in infant and child heart transplant recipients. In: *Progress in pediatric cardiology* 11 (2), S. 159–163.
59. Fleisher, B. E.; Baum, D.; Brudos, G.; Burge, M.; Carson, E.; Constantinou, J. et al. (2002): Infant heart transplantation at Stanford: growth and neurodevelopmental outcome. In: *Pediatrics* 109 (1), S. 1–7.

60. Mahle, W. T.; Clancy, R. R.; Moss, E. M.; Gerdes, M.; Jobes, D. R.; Wernovsky, G. (2000): Neurodevelopmental outcome and lifestyle assessment in school-aged and adolescent children with hypoplastic left heart syndrome. In: *Pediatrics* 105 (5), S. 1082–1089.
61. Ikle, L.; Hale, K.; Fashaw, L.; Boucek, M.; Rosenberg, A. A. (2003): Developmental outcome of patients with hypoplastic left heart syndrome treated with heart transplantation. In: *The Journal of pediatrics* 142 (1), S. 20–25. DOI: 10.1067/mpd.2003.mpd0340.
62. Wray, J.; Radley-Smith, R. (2006): Longitudinal assessment of psychological functioning in children after heart or heart-lung transplantation. In: *The Journal of heart and lung transplantation: the official publication of the International Society for Heart Transplantation* 25 (3), S. 345–352. DOI: 10.1016/j.healun.2005.09.018.
63. Mahle, W. T.; Visconti, K. J.; Freier, M. C.; Kanne, S. M.; Hamilton, W. G.; Sharkey, A. M. et al. (2006): Relationship of surgical approach to neurodevelopmental outcomes in hypoplastic left heart syndrome. In: *Pediatrics* 117 (1), S. 7. DOI: 10.1542/peds.2005-0575.
64. Hövels-Gürich, H. H. (2012): Psychomotor development of children with congenital heart defects. Causes, prevalence and prevention of developmental disorders after cardiac surgery in childhood (160), S. 118–128. DOI: 10.1007/s00112-011-2498-z.
65. Brosig, C. L.; Zlotocha, J.; Behrens, D.; Mao, J. (2006): An exploratory study of the cognitive, academic, and behavioral functioning of pediatric cardiothoracic transplant recipients. In: *Progress in transplantation (Aliso Viejo, Calif* 16 (1), S. 38–45.
66. Chinnock, R. E.; Freier, M. C.; Ashwal, S.; Pivonka-Jones, J.; Shankel, T.; Cutler, D.; Bailey, L. (2008): Developmental Outcomes After Pediatric Heart Transplantation. In: *The Journal of Heart and Lung Transplantation* 27 (10), S. 1079–1084. DOI: 10.1016/j.healun.2008.07.012.
67. Alonso, E. M.; Sorensen, L. G. (2009): Cognitive development following pediatric solid organ transplantation. In: *Current opinion in organ transplantation* 14 (5), S. 522–525. DOI: 10.1097/MOT.0b013e3283307a62.
68. Uzark, K.; Spicer, R.; Beebe, D. W. (2009): Neurodevelopmental outcomes in pediatric heart transplant recipients. In: *The Journal of heart and lung*



- transplantation: the official publication of the International Society for Heart Transplantation* 28 (12), S. 1306–1311. DOI: 10.1016/j.healun.2009.05.002.
69. Haavisto, A.; Korkman, M.; Jalanko, H.; Holmberg, C.; Qvist, E. (2010): Neurocognitive function of pediatric heart transplant recipients. In: *The Journal of Heart and Lung Transplantation* 29 (7), S. 764–770. DOI: 10.1016/j.healun.2010.02.008.
70. Goel, A. N.; Lyengar, A.; Schowengerdt, K.; Fiore, A. C.; Huddleston, C. B. (2016): Heart transplantation in children with intellectual disability: An analysis of the UNOS database. In: *Pediatric transplantation*. DOI: 10.1111/petr.12858.
71. Wray, J.; Radley-Smith, R. (2005): Beyond the first year after pediatric heart or heart-lung transplantation: Changes in cognitive function and behaviour. In: *Pediatric Transplantation* 9 (2), S. 170–177. DOI: 10.1111/j.1399-3046.2005.00265.x.
72. Wray, J.; Radley-Smith, R. (2007): Prospective psychological evaluation of pediatric heart and heart-lung recipients. In: *Journal of Pediatric Psychology* 32 (2), S. 217–222. DOI: 10.1093/jpepsy/jsj117.
73. Pahl, E.; Fricker, F. J.; Trento, A.; Griffith, B.; Hardesty, R.; Gold, L. et al. (1988): Late follow-up of children after heart transplantation. In: *Transplantation proceedings* 20 (1 Suppl 1), S. 743–746.
74. Suddaby, E. C.; Samango-Sprouse, C.; Vaught, D. R.; Custer, D. A. (1996): Neurodevelopmental outcome of infant cardiac transplant recipients. In: *Journal of transplant coordination: official publication of the North American Transplant Coordinators Organization (NATCO)* 6 (1), S. 9–13.
75. Lawrence, K. S.; Fricker, F. J. (1987): Pediatric heart transplantation: quality of life. In: *The Journal of heart transplantation* 6 (6), S. 329–333.
76. Watanabe, K.; Matsui, M.; Matsuzawa, J.; Tanaka, C.; Noguchi, K.; Yoshimura, N. et al. (2009): Impaired neuroanatomic development in infants with congenital heart disease. In: *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery* 137 (1), S. 146–153. DOI: 10.1016/j.jtcvs.2008.06.036.
77. Newburger, J. W.; Wypij, D.; Bellinger, D. C.; du Plessis, A. J.; Kuban, K. C. K.; Rappaport, L. A. et al. (2003): Length of stay after infant heart surgery is related to cognitive outcome at age 8 years. In: *The Journal of pediatrics* 143 (1), S. 67–73. DOI: 10.1016/S0022-3476(03)00183-5.

78. Grady, K. L.; Naftel, D. C.; Young, J. B.; Pelegrin, D.; Czerr, J.; Higgins, R. et al. (2007): Patterns and predictors of physical functional disability at 5 to 10 years after heart transplantation. In: *The Journal of heart and lung transplantation: the official publication of the International Society for Heart Transplantation* 26 (11), S. 1182–1191. DOI: 10.1016/j.healun.2007.08.001.
79. Tong, S.; Baghurst, P.; Vimpani, G.; McMichael, A. (2007): Socioeconomic position, maternal IQ, home environment, and cognitive development. In: *The Journal of pediatrics* 151 (3), S. 284. DOI: 10.1016/j.jpeds.2007.03.020.
80. DeMaso, D. R.; Douglas Kelley, S.; Bastardi, H.; O'Brien, P.; Blume, E. D. (2004): The longitudinal impact of psychological functioning, medical severity, and family functioning in pediatric heart transplantation. In: *The Journal of heart and lung transplantation: the official publication of the International Society for Heart Transplantation* 23 (4), S. 473–480. DOI: 10.1016/S1053-2498(03)00215-8.
81. Mendeloff, E. N. (2002): The history of pediatric heart and lung transplantation. In: *Pediatric Transplantation* 6 (4), S. 270–279.
82. Bailey, L. L. (2011): Origins of Neonatal Heart Transplantation: An Historical Perspective. In: *Seminars in Thoracic and Cardiovascular Surgery: Pediatric Cardiac Surgery Annual* 14 (1), S. 98–100. DOI: 10.1053/j.pcsu.2011.01.004.
83. Schmid, C.; Hirt, Stephan; Scheld, H. H. (2009): Leitfaden Herztransplantation. Interdisziplinäre Betreuung vor, während und nach Herztransplantation. 3., vollständig überarbeitete Aufl. Berlin: Steinkopff.
84. Morgan, J. A.; Edwards, N. M. (2005): Orthotopic cardiac transplantation: comparison of outcome using biatrial, bicaval, and total techniques. In: *Journal of cardiac surgery* 20 (1), S. 102–106. DOI: 10.1111/j.0886-0440.2005.05011.x.
85. Sack, F.-U. (2010): Surgical technique of heart transplantation: standard procedure or is there room for further development? In: *Transplantationsmedizin* 22, S. 47–53.
86. Barnard, C. N. (1967): The operation. A human cardiac transplant: an interim report of a successful operation performed at Groote Schuur Hospital, Cape Town. In: *South African medical journal* 41 (48), S. 1271–1274.
87. Kantrowitz, A.; Haller, J. D.; Joos, H.; Cerruti, M. M.; Carstensen, H. E. (1968): Transplantation of the heart in an infant and an adult. In: *The American journal of cardiology* 22 (6), S. 782–790.

88. Huddleston, C. B. (2009): Indications for heart transplantation in children. In: *Progress in pediatric cardiology* 26 (1), S. 3–9. DOI: 10.1016/j.ppedcard.2008.10.003.
89. Haverich, A.; Schafers, H. J.; Wahlers, T.; Hetzer, R.; Borst, H. G. (1987): The place of heart transplantation: the German experience. In: *European heart journal* 8 Suppl F, S. 36–37.
90. Andrews, B. T.; Hershon, J. J.; Calanchini, P.; Avery, G. J.; Hill, J. D. (1990): Neurologic complications of cardiac transplantation. In: *The Western journal of medicine* 153 (2), S. 146–148.
91. Colombo, D.; Ammirati, E. (2011): Cyclosporine in transplantation - a history of converging timelines. In: *Journal of biological regulators and homeostatic agents* 25 (4), S. 493–504.
92. Adachi, I.; Khan, M. S.; Guzman-Pruneda, F. A.; Fraser, C. D.; Mery, C. M.; Denfield, S. W. et al. (2014): Evolution and Impact of Ventricular Assist Device Program on Children Awaiting Heart Transplantation. In: *The Annals of thoracic surgery*. DOI: 10.1016/j.athoracsur.2014.10.010.
93. Hetzer, R.; Miera, O.; Photiadis, J.; Hennig, E.; Knosalla, C.; Delmo Walter, E. (2014): Heart transplantation after longest-term support with ventricular assist devices. In: *The Annals of thoracic surgery* 98 (5), S. 1814–1815. DOI: 10.1016/j.athoracsur.2013.12.052.
94. Stein, M. L.; Bruno, J. L.; Konopacki, K. L.; Kesler, S.; Reinhartz, O.; Rosenthal, D. (2013): Cognitive outcomes in pediatric heart transplant recipients bridged to transplantation with ventricular assist devices. In: *The Journal of heart and lung transplantation: the official publication of the International Society for Heart Transplantation* 32 (2), S. 212–220. DOI: 10.1016/j.healun.2012.11.006.
95. Hollander, S. A.; Callus, E. (2014): Cognitive and psychologic considerations in pediatric heart failure. In: *Journal of cardiac failure* 20 (10), S. 782–785. DOI: 10.1016/j.cardfail.2014.07.001.
96. Pietra, B.; Boucek, M. (2000): Immunosuppression for pediatric cardiac transplantation in the modern era. In: *Progress in pediatric cardiology* 11 (2), S. 115–129.
97. Baba, H. A.; Wohlschläger, J.; Stypmann, J.; Hiemann, N. E. (2011): Herztransplantation. Pathologie, Klinik und Therapie. In: *Der Pathologe* 32 (2), S. 95–103. DOI: 10.1007/s00292-010-1409-8.

98. Universitätsklinikum Gießen und Marburg GmbH (2015): HLHS. Kompetenzen des Herzzentrums Giessens. Hg. v. Rhön-Klinikum AG. Online verfügbar unter [http://www.ukgm.de/ugm\\_2/deu/ugi\\_ktz/25853.html](http://www.ukgm.de/ugm_2/deu/ugi_ktz/25853.html), zuletzt geprüft am 06.01.2017.
99. Yerebakan, C.; Murray, J.; Valeske, K.; Thul, J.; Elmontaser, H.; Müller, M. et al. (2014): Long-term results of biventricular repair after initial Giessen hybrid approach for hypoplastic left heart variants. In: *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*. DOI: 10.1016/j.jtcvs.2014.09.028.
100. Schranz, D.; Bauer, A.; Reich, B.; Steinbrenner, B.; Recla, S.; Schmidt, D. et al. (2014): Fifteen-year Single Center Experience with the "Giessen Hybrid" Approach for Hypoplastic Left Heart and Variants: Current Strategies and Outcomes. In: *Pediatric cardiology*. DOI: 10.1007/s00246-014-1015-2.
101. Attenhofer Jost, C.; Schmidt, D.; Huebler, M.; Balmer, C.; Noll, G.; Caduff, R.; Greutmann, M. (2013): Heart Transplantation in Congenital Heart Disease: In Whom to Consider and When? In: *Journal of Transplantation* 2013 (6), S. 1–12. DOI: 10.1155/2013/376027.
102. Glauser, T. A.; Rorke, L. B.; Weinberg, P. M.; Clancy, R. R. (1990): Congenital brain anomalies associated with the hypoplastic left heart syndrome. In: *Pediatrics* 85 (6), S. 984–990.
103. Miller, G.; Vogel, H. (1999): Structural evidence of injury or malformation in the brains of children with congenital heart disease. In: *Seminars in pediatric neurology* 6 (1), S. 20–26.
104. Peddy, S. B.; Fran H., M.; Laussen, P. C.; Thiagarajan, R. R.; Hoffman, G. M.; Nadkarni, V.; Tabbutt, S. (2007): Cardiopulmonary resuscitation: special considerations for infants and children with cardiac disease. In: *Cardiology in the Young* 17 (S2). DOI: 10.1017/S1047951107001229.
105. Topjian, A. A.; Nadkarni, V. M.; Berg, R. A. (2009): Cardiopulmonary resuscitation in children. In: *Current Opinion in Critical Care* 15 (3), S. 203–208.
106. Pelech, A. N.; Neish, S. R. (2004): Sudden death in congenital heart disease. In: *Pediatric Clinics of North America* 51 (5), S. 1257–1271. DOI: 10.1016/j.pcl.2004.04.013.

107. Wypij, D.; Newburger, J. W.; Rappaport, L. A.; duPlessis, A. J.; Jonas, R. A.; Wernovsky, G. et al. (2003): The effect of duration of deep hypothermic circulatory arrest in infant heart surgery on late neurodevelopment: the Boston Circulatory Arrest Trial. In: *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery* 126 (5), S. 1397–1403. DOI: 10.1016/S0022.
108. Aranda, J. M.; Hill, J. (2000): Cardiac transplant vasculopathy. In: *Chest* 118 (6), S. 1792–1800.
109. Green, A.; Ray, T. (2006): Attention to child development: a key piece of family-centered care for cardiac transplant recipients. In: *Journal for specialists in pediatric nursing* 11 (2), S. 143–148. DOI: 10.1111/j.1744-6155.2006.00057.x.
110. Grady, K. L.; Naftel, D. C.; White-Williams, C.; Bellg, A. J.; Young, J. B.; Pelegri, D. et al. (2005): Predictors of Quality of Life at 5 to 6 Years After Heart Transplantation. In: *The Journal of Heart and Lung Transplantation* 24 (9), S. 1431–1439. DOI: 10.1016/j.healun.2004.08.012.
111. Wray, J.; Radley-Smith, R. (2010): Cognitive and behavioral functioning of children listed for heart and/or lung transplantation. In: *American journal of transplantation: official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons* 10 (11), S. 2527–2535. DOI: 10.1111/j.1600-6143.2010.03282.x.
112. Aisenberg, R. B.; Rosenthal, A.; Nadas, A. S.; Wolff, P. H. (1982): Developmental delay in infants with congenital heart disease. Correlation with hypoxemia and congestive heart failure. In: *Pediatric cardiology* 3 (2), S. 133–137.
113. Weiß, R. H.; Osterland, J. (1997): Grundintelligenztest Skala 1, Handanweisung. 5., revidierte Auflage. Göttingen: Hogrefe.
114. Weiß, R. H. (2005): Grundintelligenztest Skala 2 - Revision (CFT 20-R) mit Wortschatztest Zahlenfolgentest - Revision (WS/ZF-R). Testmanual. Göttingen: Hogrefe.
115. Röthlingshöfer, U.: Grundintelligenztest Skala 1 (CFT 1). Staatliche Schulberatung München. Online verfügbar unter [http://www.schulberatung.bayern.de/imperia/md/content/schulberatung/pdfmuc/verschiedenes/cft\\_1\\_roethlingshoefer\\_2010.pdf](http://www.schulberatung.bayern.de/imperia/md/content/schulberatung/pdfmuc/verschiedenes/cft_1_roethlingshoefer_2010.pdf), zuletzt geprüft am 06.01.2017.

116. Testzentrale Hogrefe (Hg.): Grundintelligenztest Skala 1 - Kinder und Jugendliche - Intelligenztests - Tests – Hogrefe, Verlag für Psychologie. Online verfügbar unter <https://www.testzentrale.de/shop/grundintelligenztest-skala-1.html>, zuletzt geprüft am 06.01.2017.
117. Röthlingshöfer, U.: CFT 20-R. Staatliche Schulberatung München.  
Online verfügbar unter [http://www.schulberatung.bayern.de/imperia/md/content/schulberatung/pdfmuc/verschiedenes/cft\\_20\\_r\\_roethlingshoefer\\_2010.pdf](http://www.schulberatung.bayern.de/imperia/md/content/schulberatung/pdfmuc/verschiedenes/cft_20_r_roethlingshoefer_2010.pdf), zuletzt geprüft am 06.01.17.
118. Testzentrale Hogrefe (Hg.): Grundintelligenztest Skala 2 - Revision (CFT 20-R) mit Wortschatztest und Zahlenfolgentest - Revision (WS/ZF-R) - Kinder und Jugendliche - Intelligenztests - Tests – Hogrefe, Verlag für Psychologie. Online verfügbar unter <https://www.testzentrale.de/shop/grundintelligenztest-skala-2-revision-cft-20-r-mit-wortschatztest-und-zahlenfolgentest-revision-ws-zf-r.html>, zuletzt geprüft am 06.01.2017.
119. Remschmidt, H.; Schmidt, M. H.; Poustka, F. (Hg.) (2012): Multiaxiales Klassifikationsschema für psychische Störungen des Kindes- und Jugendalters nach ICD-10 der WHO. Mit einem synoptischen Vergleich von ICD-10 mit DSM-IV. 6., korrigierte Aufl. Bern: Huber.
120. Brickenkamp, R. (1994): d2-Test. Aufmerksamkeits-Belastungs-Test. 8. Aufl.
121. Krampen, G. (2007): Kaseler-Konzentrations-Aufgabe für 3- bis 8-Jährige. Testmanual. Göttingen: Hogrefe.
122. Brickenkamp, R.; Schmidt-Atzert, L.; Liepmann, D. (2010): Test d2 – Revision. Aufmerksamkeits- und Konzentrationstest. Manual. Göttingen: Hogrefe.
123. Petermann, F. (2009): Movement Assessment Battery for Children-2 (Movement ABC-2). Manual. Unter Mitarbeit von K. Bös und J. Kastner. 2. Aufl. Frankfurt/Main: Pearson Assessment & Information.
124. Testzentrale Hogrefe (Hg.): Kaseler-Konzentrations-Aufgabe für 3- bis 8-Jährige - Kinder - Leistungstests - Tests – Hogrefe, Verlag für Psychologie. Online verfügbar unter <https://www.testzentrale.de/shop/kaseler-konzentrations-aufgabe-fuer-3-bis-8-jaehrige.html>, zuletzt geprüft am 06.01.2017.

125. Testzentrale Hogrefe (Hg.): Test d2 – Revision - Erwachsene - Leistungstests - Tests – Hogrefe, Verlag für Psychologie. Online verfügbar unter <https://www.testzentrale.de/shop/test-d2-revision.html>, zuletzt geprüft am 06.01.2017.
126. Testzentrale Hogrefe (Hg.): Movement Assessment Battery for Children - 2 - Motorik - Entwicklungstests - Tests – Hogrefe, Verlag für Psychologie. Online verfügbar unter <https://www.testzentrale.de/shop/movement-assessment-battery-for-children-2.html>, zuletzt geprüft am 06.01.2017.
127. Esser, Günter; Petermann, Franz (2010): Entwicklungsdiagnostik. 1. Aufl. Göttingen: Hogrefe.
128. Ettrich, K. U.; Ettrich, C. (2000): Entwicklungsdiagnostik im Vorschulalter. Grundlagen - Verfahren - Neuentwicklungen - Screenings ; mit 57 Tabellen. Göttingen: Vandenhoeck & Ruprecht.
129. Michaelis, R.; Niemann, G. (2010): Entwicklungsneurologie und Neuropädiatrie. Grundlagen und diagnostische Strategien. 4. Aufl. Stuttgart, New York: Thieme.
130. Arbeitsgruppe Deutsche Child Behavior Checklist (1998): Elternfragebogen über das Verhalten von Kindern und Jugendlichen. deutsche Bearbeitung der Child Behavior Checklist (CBCL / 4-18). Einführung und Anleitung zur Handauswertung. Unter Mitarbeit von Manfred Döpfner, Julia Plück, Sven Bölte, Klaus Lenz, Peter Melchers und Klaus Heim. 2. Auflage mit deutschen Normen. Köln.
131. Remschmidt, Helmut; Aster, Sigrid von (Hg.) (2008): Kinder- und Jugendpsychiatrie. Eine praktische Einführung ; 177 Tabellen. 5., aktualisierte Aufl. Stuttgart: Thieme.
132. Testzentrale Hogrefe (Hg.): Elternfragebogen über das Verhalten von Kindern und Jugendlichen - Fragebogen - Klinische Verfahren - Kinder und Jugendliche - Tests – Hogrefe, Verlag für Psychologie. Online verfügbar unter <https://www.testzentrale.de/shop/elternfragebogen-ueber-das-verhalten-von-kindern-und-jugendlichen.html>, zuletzt geprüft am 06.01.2017.
133. Morfeld, M.; Kirchberger, I.; Bullinger, M. (2011): SF-36, Fragebogen zum Gesundheitszustand. Handanweisung. 2., ergänzte und überarbeitete Auflage. Göttingen: Hogrefe.

134. Ware, J.; Sherbourne, C. (1992): The MOS 36-item short-form health survey (SF-36). I. Conceptual framework and item selection. In: *Medical care* 30 (6), S. 473–483.
135. Bullinger, M. (2000): Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität mit dem SF-36-Health Survey. In: *Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforschung - Gesundheitsschutz* 43 (3), S. 190–197. DOI: 10.1007/s001030050034.
136. Hager, A.; Hess, J. (2006): Lebensqualität nach Operation angeborener Herzfehler. In: *Monatsschrift Kinderheilkunde* 154 (7), S. 639–643. DOI: 10.1007/s00112-006-1362-z.
137. Devine, K. A.; Reed-Knight, B.; Loiselle, K. A.; Simons, L. E.; Mee, L. L.; Blount, R. L. (2011): Predictors of Long-Term Health-Related Quality of Life in Adolescent Solid Organ Transplant Recipients. In: *Journal of Pediatric Psychology* 36 (8), S. 891–901. DOI: 10.1093/jpepsy/jsr007.
138. Guerra, G. G.; Robertson, C. M. T.; Alton, G. Y.; Joffe, A. R.; Dinu, I. A.; Nicholas, D. et al. (2013): Quality of life 4 years after complex heart surgery in infancy. In: *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery* 145 (2), S. 482. DOI: 10.1016/j.jtcvs.2012.03.050.
139. Brickenkamp, R. (Hg.) (2002): Handbuch psychologischer und pädagogischer Tests. 3., vollst. überarb. u. erw. Aufl. Göttingen: Hogrefe Verl. f. Psychologie.
140. Bengel, Jürgen; Wirtz, Markus; Zwingmann, Christian; Lyssenko, Lisa (Hg.) (2008): Diagnostische Verfahren in der Rehabilitation. Göttingen: Hogrefe (Diagnostik für Klinik und Praxis, 5).
141. Testzentrale Hogrefe (Hg.): Fragebogen zum Gesundheitszustand - Medizinpsychologische Verfahren - Tests – Hogrefe, Verlag für Psychologie. Online verfügbar unter <https://www.testzentrale.de/shop/fragebogen-zum-gesundheitszustand.html>, zuletzt geprüft am 06.01.2017.
142. Hautzinger, M.; Keller, F.; Kühner, C. (2009): BDI-II Beck Depressions-Inventar Revision. Manual. 2. Aufl. Frankfurt/Main: Pearson Assessment & Information.
143. Testzentrale Hogrefe (Hg.): Beck Depressions-Inventar Revision - Fragebogen - Klinische Verfahren - Erwachsene - Tests – Hogrefe, Verlag für Psychologie. Online verfügbar unter <https://www.testzentrale.de/shop/beck-depressions-inventar-revision.html>, zuletzt geprüft am 06.01.2017.



144. Kuhner, C.; Burger, C.; Keller, F.; Hautzinger, M. (2007): Reliabilität und Validität des revidierten Beck-Depressionsinventars (BDI-II). Befunde aus deutschsprachigen Stichproben. In: *Der Nervenarzt* 78 (6), S. 651–656. DOI: 10.1007/s00115-006-2098-7.
145. Franke, G. H. (2000): BSI, Brief Symptom Inventory von L.R. Derogatis - Deutsches Manual. Göttingen: Beltz Test Gesellschaft.
146. Joas, H. (2007): Lehrbuch der Soziologie. 3rd Edition: Campus Verlag.
147. Muntau, A. C. (2011): Intensivkurs Pädiatrie. Mit 130 Tabellen. 6., vollst. überarb. und aktualisierte Aufl. München: Elsevier, Urban & Fischer (Klinik).
148. Noval-Padillo, J. A.; Serra-Gomez, C.; Gomez-Sosa, L.; Hinojosa-Perez, R.; Huici-Moreno, M. J.; Adsuar, A. et al. (2011): Changes of lactate levels during cardiopulmonary bypass in patients undergoing cardiac transplantation: possible early marker of morbidity and mortality. In: *Transplantation proceedings* 43 (6), S. 2249–2250. DOI: 10.1016/j.transproceed.2011.06.046.
149. Wray, J.; Long, T.; Radley-Smith, R.; Yacoub, M. (2001): Returning to school after heart or heart-lung transplantation: how well do children adjust? In: *Transplantation* 72 (1), S. 100–106.
150. Krishnamurthy, V.; Freier Randall, C.; Chinnock, R. (2011): Psychosocial implications during adolescence for infant heart transplant recipients. In: *Current cardiology reviews* 7 (2), S. 123–134. DOI: 10.2174/157340311797484277.
151. Hövels-Gürich, H. H.; Konrad, K.; Skorzewski, D.; Herpertz-Dahlmann, B.; Messmer, B. J.; Seghaye, M.-C. (2007): Attentional dysfunction in children after corrective cardiac surgery in infancy. In: *The Annals of thoracic surgery* 83 (4), S. 1425–1430. DOI: 10.1016/j.athoracsur.2006.10.069.
152. Stieh, J.; Kramer, H. H.; Harding, P.; Fischer, G. (1999): Gross and fine motor development is impaired in children with cyanotic congenital heart disease. In: *Neuropediatrics* 30 (2), S. 77–82. DOI: 10.1055/s-2007-973464.
153. Majnemer, A.; Limperopoulos, C.; Shevell, M.; Rosenblatt, B.; Rohlicek, C.; Tchervenkova, C. (2006): Long-term Neuromotor Outcome at School Entry of Infants with Congenital Heart Defects Requiring Open-heart Surgery. In: *The Journal of pediatrics* 148 (1), S. 72–77. DOI: 10.1016/j.jpeds.2005.08.036.
154. Holm, I.; Fredriksen, P. M.; Fosdahl, M. A.; Olstad, M.; Vollestad, N. (2007): Impaired motor competence in school-aged children with complex congenital

- heart disease. In: *Archives of pediatrics & adolescent medicine* 161 (10), S. 945–950. DOI: 10.1001/archpedi.161.10.945.
155. Joffe, A. R.; Quiñonez, L. G.; Robertson, C. M.; Dinu, I. A.; Alton, G.; Coe, J. et al. (2011): Outcomes After Heart Transplantation in Children Under Six Years of Age. In: *The Annals of thoracic surgery* 92 (1), S. 174–182. DOI: 10.1016/j.athoracsur.2011.02.038.
156. Shapiro, P. A.; Kornfeld, D. S. (1989): Psychiatric outcome of heart transplantation. In: *General hospital psychiatry* 11 (5), S. 352–357.
157. Uzark, K. C.; Sauer, S. N.; Lawrence, K. S.; Miller, J.; Addonizio, L.; Crowley, D. C. (1992): The psychosocial impact of pediatric heart transplantation. In: *The Journal of heart and lung transplantation: the official publication of the International Society for Heart Transplantation* 11 (6), S. 1160–1167.
158. Keown, P. A.; Shackleton, C. R.; Ferguson, B. M. (1992): The influence of long-term morbidity on health status and rehabilitation following paediatric organ transplantation. In: *European journal of pediatrics* 151 Suppl 1, S. 5.
159. Kaufman, M.; Shemesh, E.; Benton, T. (2010): The Adolescent Transplant Recipient. In: *Pediatric Clinics of North America* 57 (2), S. 575–592. DOI: 10.1016/j.pcl.2010.01.013.
160. Meaux, J. B.; Green, A.; Nelson, M. K.; Huett, A.; Boateng, B.; Pye, S. et al. (2014): Transition to self-management after pediatric heart transplant. In: *Progress in transplantation* 24 (3), S. 226–233. DOI: 10.7182/pit2014911.
161. Wray, J.; Radley-Smith, R. (2004): Depression in pediatric patients before and 1 year after heart or heart-lung transplantation. In: *The Journal of heart and lung transplantation: the official publication of the International Society for Heart Transplantation* 23 (9), S. 1103–1110. DOI: 10.1016/j.healun.2003.08.018.
162. Wray, J.; Radley-Smith, R. (2004): Developmental and behavioral status of infants and young children awaiting heart or heart-lung transplantation. In: *Pediatrics* 113 (3 Pt 1), S. 488–495.
163. Apajasalo, M.; Rautonen, J.; Sintonen, H.; Holmberg, C. (1997): Health-related quality of life after organ transplantation in childhood. In: *Pediatric Transplantation* 1 (2), S. 130–137.
164. Nixon, P. A.; Morris, K. A. (2000): Quality of life in pediatric heart, heart-lung, and lung transplant recipients. In: *International journal of sports medicine* 21 Suppl 2, S. 11.

165. Landolt, M. A.; Valsangiacomo Buechel, E. R.; Latal, B. (2008): Health-Related Quality of Life in Children and Adolescents after Open-Heart Surgery. In: *The Journal of pediatrics* 152 (3), S. 349–355. DOI: 10.1016/j.jpeds.2007.07.010.
166. Petroski, R. A.; Grady, K. L.; Rodgers, S.; Backer, C. L.; Kulikowska, A.; Canter, C.; Pahl, E. (2009): Quality of Life in Adult Survivors Greater Than 10 Years After Pediatric Heart Transplantation. In: *The Journal of Heart and Lung Transplantation* 28 (7), S. 661–666. DOI: 10.1016/j.healun.2009.04.004.
167. Kugler, C.; Tegtbur, U.; Gottlieb, J.; Bara, C.; Malehsa, D.; Dierich, M. et al. (2010): Health-related quality of life in long-term survivors after heart and lung transplantation: a prospective cohort study. In: *Transplantation* 90 (4), S. 451–457. DOI: 10.1097/TP.0b013e3181e72863.
168. Uzark, K.; Griffin, L.; Rodriguez, R.; Zamberlan, M.; Murphy, P.; Nasman, C. et al. (2012): Quality of life in pediatric heart transplant recipients: A comparison with children with and without heart disease. In: *The Journal of Heart and Lung Transplantation* 31 (6), S. 571–578. DOI: 10.1016/j.healun.2012.01.867.
169. Haavisto, A.; Korkman, M.; Sintonen, H.; Holmberg, C.; Jalanko, H.; Lipsanen, J.; Qvist, E. (2013): Risk factors for impaired quality of life and psychosocial adjustment after pediatric heart, kidney, and liver transplantation. In: *Pediatric Transplantation* 17 (3), S. 256–265. DOI: 10.1111/petr.12054.
170. Parent, J. J.; Sterrett, L.; Caldwell, R.; Darragh, R.; Schamberger, M.; Murphy, D.; Ebenroth, E. (2014): Quality of life following paediatric heart transplant: are age and activity level factors? In: *Cardiology in the Young*, S. 1–5. DOI: 10.1017/S1047951114000134.
171. Ross, M.; Kouretas, P.; Gamberg, P.; Miller, J.; Burge, M.; Reitz, B. et al. (2006): Ten- and 20-year survivors of pediatric orthotopic heart transplantation. In: *The Journal of heart and lung transplantation: the official publication of the International Society for Heart Transplantation* 25 (3), S. 261–270. DOI: 10.1016/j.healun.2005.09.011.
172. Chinnock R.; Cutler D.; Baum M. (2000): Clinical outcome 10 years after infant heart transplantation. In: *Progress in pediatric cardiology* 11 (2), S. 165–169.
173. Rodrigue, J. R.; MacNaughton, K.; Hoffmann, R. G.; Graham-Pole, J.; Andres, J. M.; Novak, D. A.; Fennell, R. S. (1997): Transplantation in children. A longitudinal assessment of mothers' stress, coping, and perceptions of family functioning. In: *Psychosomatics* 38 (5), S. 478–486. DOI: 10.1016/S0033-3182(97)71425-7.

174. Majnemer, A.; Limperopoulos, C.; Shevell, M.; Rohlicek, C.; Rosenblatt, B.; Tchervenkov, C. (2006): Health and well-being of children with congenital cardiac malformations, and their families, following open-heart surgery. In: *Cardiology in the Young* 16 (2), S. 157–164. DOI: 10.1017/S1047951106000096.
175. Farley, L. M.; DeMaso, D. R.; D'Angelo, E.; Kinnamon, C.; Bastardi, H.; Hill, C. E. et al. (2007): Parenting stress and parental post-traumatic stress disorder in families after pediatric heart transplantation. In: *The Journal of heart and lung transplantation: the official publication of the International Society for Heart Transplantation* 26 (2), S. 120–126. DOI: 10.1016/j.healun.2006.11.013.
176. Limperopoulos, C.; Majnemer, A.; Shevell, M. I.; Rosenblatt, B.; Rohlicek, C.; Tchervenkov, C. (2000): Neurodevelopmental status of newborns and infants with congenital heart defects before and after open heart surgery. In: *The Journal of pediatrics* 137 (5), S. 638–645. DOI: 10.1067/mpd.2000.109152.
177. Tabbutt, S.; Gaynor, J. W.; Newburger, J. W. (2012): Neurodevelopmental outcomes after congenital heart surgery and strategies for improvement. In: *Current Opinion in Cardiology* 27 (2), S. 82–91. DOI: 10.1097/HCO.0b013e328350197b.
178. Gaynor, J. W.; Wernovsky, G.; Jarvik, G. P.; Bernbaum, J.; Gerdes, M.; Zackai, E. et al. (2007): Patient characteristics are important determinants of neurodevelopmental outcome at one year of age after neonatal and infant cardiac surgery. In: *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery* 133 (5), S. 1344. DOI: 10.1016/j.jtcvs.2006.10.087.
179. Hsia, T.-Y.; Gruber, P. J. (2006): Factors influencing neurologic outcome after neonatal cardiopulmonary bypass: what we can and cannot control. In: *The Annals of thoracic surgery* 81 (6), S. 8. DOI: 10.1016/j.athoracsur.2006.02.074.
180. Stewart, S. M.; Kennard, B. D.; Waller, D. A.; Fixler, D. (1994): Cognitive function in children who receive organ transplantation. In: *Health psychology: official journal of the Division of Health Psychology, American Psychological Association* 13 (1), S. 3–13.
181. Ibuki, K.; Watanabe, K.; Yoshimura, N.; Kakimoto, T.; Matsui, M.; Yoshida, T. et al. (2012): The improvement of hypoxia correlates with neuroanatomic and developmental outcomes: Comparison of midterm outcomes in infants with transposition of the great arteries or single-ventricle physiology. In: *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery* 143 (5), S. 1077–1085. DOI: 10.1016/j.jtcvs.2011.08.042.

182. Forbess, J. M.; Visconti, K. J.; Bellinger, D. C.; Howe, R. J.; Jonas, R. A. (2002): Neurodevelopmental outcomes after biventricular repair of congenital heart defects. In: *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery* 123 (4), S. 631–639.
183. Baranowska, K.; Juszczak, G.; Dmitruk, I.; Knapp, M.; Tycinska, A.; Jakubow, P. et al. (2012): Risk factors of neurological complications in cardiac surgery. In: *Kardiologia polska* 70 (8), S. 811–818.
184. Okamura, T.; Ishibashi, N.; Kumar, T. S.; Zurakowski, D.; Iwata, Y.; Lidov, H. G.; Jonas, R. A. (2010): Hypothermic Circulatory Arrest Increases Permeability of the Blood Brain Barrier in Watershed Areas. In: *The Annals of thoracic surgery* 90 (6), S. 2001–2008. DOI: 10.1016/j.athoracsur.2010.06.118.
185. Bordacova, L.; Docolomanska, D.; Masura, J. (2007): Neuropsychological outcome in children with hypoplastic left heart syndrome. In: *Bratislavské lekárske listy* 108 (4-5), S. 203–206.
186. Forbess, J. M.; Visconti, K. J.; Bellinger, D. C.; Jonas, R. A. (2001): Neurodevelopmental outcomes in children after the fontan operation. In: *Circulation* 104 (12 Suppl 1), S. 32.
187. Hövels-Gürich, H. H.; Bauer, S. B.; Schnitker, R.; Willmes-von Hinckeldey, K.; Messmer, B. J.; Seghaye, M.-C.; Huber, W. (2008): Long-term outcome of speech and language in children after corrective surgery for cyanotic or acyanotic cardiac defects in infancy. In: *European Journal of Paediatric Neurology* 12 (5), S. 378–386. DOI: 10.1016/j.ejpn.2007.10.004.
188. Davies, R. R.; Russo, M. J.; Reinhartz, O.; Maeda, K.; Rosenthal, D. N.; Chin, C. et al. (2013): Lower socioeconomic status is associated with worse outcomes after both listing and transplanting children with heart failure. In: *Pediatric Transplantation*, S. n/a. DOI: 10.1111/petr.12117.
189. Owen, M.; Shevell, M.; Majnemer, A.; Limperopoulos, C. (2011): Abnormal brain structure and function in newborns with complex congenital heart defects before open heart surgery: a review of the evidence. In: *Journal of Child Neurology* 26 (6), S. 743–755. DOI: 10.1177/0883073811402073.

## 11. Abbildungs- / Tabellenverzeichnis

### **Abbildungen:**

|                     |  |    |
|---------------------|--|----|
| <b>Abbildung 1:</b> | Alter bei HTx (n = 28).....  | 31 |
| <b>Abbildung 2:</b> | Wartezeit bis Herztransplantation (n = 28) .....   | 32 |
| <b>Abbildung 3:</b> | Alter bei Nachuntersuchung (n = 28) .....  | 32 |
| <b>Abbildung 4:</b> | Verteilung des Intelligenzquotienten der herztransplantierten Kinder nach ICD-10 (n = 28).....           | 37 |
| <b>Abbildung 5:</b> | Gegenüberstellung der Verteilung des Intelligenzquotienten (IQ) beider Kollektive (jeweils n = 28) ..... | 45 |

### **Tabellen:**

|                    |  |    |
|--------------------|--|----|
| <b>Tabelle 1:</b>  | Übersicht der prä-, peri- und postoperativen Variablen .....   | 13 |
| <b>Tabelle 2:</b>  | Klassifikation der IQ-Werte zur Beschreibung von Intelligenzstörungen basierend auf dem ICD-10 (119).....  | 18 |
| <b>Tabelle 3:</b>  | Legende zur Interpretation der Testergebnisse des BDI-II .....   | 24 |
| <b>Tabelle 4:</b>  | Übersicht über die Komponenteneinteilung und Vergabe von "Risikopunkten" .....   | 28 |
| <b>Tabelle 5:</b>  | Prä-, peri- und postoperative Variablen mit möglichem Einfluss auf die neurokognitive, motorische und neurologische Entwicklung sowie das Verhalten herztransplanterter Kinder ..... | 33 |
| <b>Tabelle 6:</b>  | Testergebnisse selektive Aufmerksamkeit / Konzentration und Motorik der HTx-Kinder (n = 28) .....  | 38 |
| <b>Tabelle 7:</b>  | Ergebnisse des Elternfragebogens CBCL/4-18 des HTx-Kollektivs (n = 27).....  | 39 |
| <b>Tabelle 8:</b>  | Vergleich der Testergebnisse KKA / d2-R (Konzentrationsleistung KL) mit der elterlichen Einschätzung der Aufmerksamkeit (CBCL/4-18) .....  | 39 |
| <b>Tabelle 9:</b>  | Ergebnisse des Elternfragebogens SF-36 des HTx-Kollektivs (n = 26).....  | 40 |
| <b>Tabelle 10:</b> | Besuchte Schulform in Abhängigkeit vom IQ (n = 28) .....   | 42 |

|                    |  |     |
|--------------------|--|-----|
| <b>Tabelle 11:</b> | Übersicht und Verteilung von Fördermaßnahmen (n = 28).....   | 43  |
| <b>Tabelle 12:</b> | Motorische Fördermaßnahmen (Physiotherapie, Ergotherapie, Therapeutisches Reiten) in Relation zum Gesamttestwert des M-ABC-2 (n = 28) .....  | 43  |
| <b>Tabelle 13:</b> | Vergleich IQ / Aufmerksamkeit / Motorik zwischen beiden Kollektiven (n = 28) .....   | 46  |
| <b>Tabelle 14:</b> | Vergleich von Verhaltensauffälligkeiten (CBCL/4-18) zwischen beiden Kollektiven .....  | 47  |
| <b>Tabelle 15:</b> | Vergleich SF-36 / BDI-II / BSI zwischen beiden Kollektiven .....   | 48  |
| <b>Tabelle 16:</b> | Statistisch auffällige Testergebnisse der Einzelindikatorenanalyse von IQ / Aufmerksamkeit / Motorik in Abhängigkeit eines Risikoindikators .....  | 50  |
| <b>Tabelle 17:</b> | Statistisch auffällige Ergebnisse des Vergleichs der beiden HTx-Gruppen nach Dichotomisierung bei $IQ \leq 85$ in Bezug auf mögliche den IQ beeinflussende Risikoindikatoren .....   | 51  |
| <b>Tabelle 18:</b> | Deskription der Komponenten zur Berechnung eines Risikoindex .....   | 52  |
| <b>Tabelle 19:</b> | Prüfung auf Korrelationen der Komponenten zur Berechnung eines Risikoindex... ..   | 52  |
| <b>Tabelle 20:</b> | Korrelationen der Komponenten mit IQ und Motorik (n = 28) .....  | 53  |
| <b>Tabelle 21:</b> | Korrelationen der Komponenten mit Verhaltensauffälligkeiten (CBCL/4-18, n = 27).....   | 54  |
| <b>Tabelle 22:</b> | Zusammenfassung und Überblick der statistischen Schritte zur Überprüfung möglicher Zusammenhänge der Risikoindikatoren mit der Neurokognition (IQ) / Aufmerksamkeit / Motorik und dem Verhalten herztransplantierter Kinder (n = 28) ..... | 54  |
| <b>Tabelle 23:</b> | Testergebnisse des Kontrollkollektivs hinsichtlich der selektiven Aufmerksamkeit und Motorik (n = 28) .....  | 127 |
| <b>Tabelle 24:</b> | Ergebnisse des Elternfragebogens CBCL/4-18 im Kontrollkollektiv (n = 28).....  | 128 |
| <b>Tabelle 25:</b> | Ergebnisse des Elternfragebogens SF-36 im Kontrollkollektiv (n = 28).....  | 128 |

## **12. Ehrenwörtliche Erklärung zur Dissertation**

Hiermit erkläre ich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne unzulässige Hilfe oder Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe.

Alle Textstellen, die wörtlich oder sinngemäß aus veröffentlichten oder nichtveröffentlichten Schriften entnommen sind, und alle Angaben, die auf mündlichen Auskünften beruhen, sind als solche kenntlich gemacht.

Bei den von mir durchgeführten und in der Dissertation erwähnten Untersuchungen habe ich die Grundsätze guter wissenschaftlicher Praxis, wie sie in der „Satzung der Justus-Liebig-Universität Gießen zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis“ niedergelegt sind, eingehalten sowie ethische und datenschutzrechtliche Grundsätze befolgt.

Ich versichere, dass Dritte von mir weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten haben, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen, oder habe diese nachstehend spezifiziert.

Die vorgelegte Arbeit wurde weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde zum Zweck einer Promotion oder eines anderen Prüfungsverfahrens vorgelegt.

Alles aus anderen Quellen und von anderen Personen übernommene Material, das in der Arbeit verwendet wurde oder auf das direkt Bezug genommen wird, wurde als solches kenntlich gemacht. Insbesondere wurden alle Personen genannt, die direkt und indirekt an der Entstehung der vorliegenden Arbeit beteiligt waren.

Mit der Überprüfung meiner Arbeit durch eine Plagiatserkennungssoftware bzw. ein internetbasiertes Softwareprogramm erkläre ich mich einverstanden.

---

Ort, Datum

---

Unterschrift



### **13. Danksagung**

Die Studie und meine Promotionsarbeit wären sicherlich nicht ohne die zahlreiche Unterstützung vieler direkt involvierter, aber auch fachlich unbeteiligter Personen möglich gewesen:

Zuerst möchte ich meinem Doktorvater – Prof. Dr. med. Andreas Hahn – danken: Trotz anfänglicher Skepsis zu promovieren, hat mich seine Vorstellung des Forschungsthemas seit dem ersten Tag fasziniert. Ohne Prof. Hahns Ruhe, Geduld und Einsatz für unser Vorhaben hätte ich vor dem wissenschaftlichen Arbeiten sicherlich schon sehr früh kapituliert.

In gleicher Weise möchte ich meiner Betreuerin Dr. med. Thushiha Logeswaran Danke sagen für ihre beständige Unterstützung und ihrer Hilfe bei klinischen und wissenschaftlichen Fragestellungen und Hintergründen. Danke auch für die zahlreichen Treffen – trotz teilweise sehr langer Anreisen nach Gießen – und die immer wieder motivierenden Ausblicke auf das Ziel unserer Studie.

Hervorheben möchte ich auch die Ärztinnen und Ärzte der Station Pfaundler der Kinderklinik Gießen, die trotz des zeitlich intensiven Stationsalltags immer bereit waren, mir jede Frage zu beantworten.

Nicht unerwähnt soll die hervorragende Unterstützung durch Dipl.-Psych. Klaus Reinhardt bleiben: Neben der Bereitstellung des Testmaterials und der fachlichen Unterstützung bei der Auswahl der Testverfahren hat Herr Reinhardt nach Auswertung der Tests die Ergebnisse aller 28 herztransplantierten Kinder fachlich eingeordnet und stand jederzeit als Ansprechpartner für die Eltern zur Verfügung.

Besonders positiv war und ist des Weiteren die Zusammenarbeit mit dem Fachbereich 06 (Psychologie, Sportwissenschaft - Differentielle Psychologie und Persönlichkeitsforschung):

Ein großer Dank an Prof. Dr. Dr. Jürgen Hennig, der durch seine fachliche Expertise, sein großes thematisches Interesse und die Mitorganisation unseres Forschungsvorhabens begeisterte. Herzlich danken möchte ich dabei auch für die Durchführung der statistischen Auswertung, die Prof. Hennig ohne zu zögern zur „Chefsache“ erklärt hatte und mir jederzeit bei statistischen Fragen und für weitere

Anregungen zur Verfügung stand. Besonders seine große wissenschaftliche „Neugierde“ und sein „Blick auf das große Ganze“ möchte ich in diesem Zusammenhang nochmals unterstreichen – herzlichen Dank!

Außerdem gilt ein großer Dank seinem Team – Dipl.-Psych. Eva Müller, Dr. Franziska Dege, MD Joao Carlos Martinez Marin und B. Sc. Cate Trillmich – für die Untersuchung und Auswertung des Vergleichskollektivs. Die Zusammenarbeit und sehr gute Kommunikation haben besonders Freude bereitet.

Eine große Hilfe bei Finalisierung der Erfassung medizinischer Risikoindikatoren der herztransplantierten Kinder waren die Sekretärin von Prof. Dr. H. Akintürk, Iris Klotz, ferner Dieter Fedak aus dem Archiv des Uniklinikums Gießen und ein befreundeter Arzt aus dem Badmintonverein, Dr. Cho-Ming Chao. Vielen Dank dafür!

Vor allem die Durchführung der Tests und Untersuchungen haben sehr viel Freude bereitet: Ein großes Dankeschön an die Kinder und deren Eltern, die trotz langer Anreisen und zeitlicher Verzögerungen der ambulanten Kontrollen im Gießener Kinderherzzentrum geduldig und motiviert an der Studie teilnahmen. Ebenso ein großes Dankeschön an die Kinder und Eltern des Vergleichskollektivs, welche eine so übereinstimmende Parallelisierung ermöglichten.

Und nicht zuletzt möchte ich meiner Familie und meinen Freunden danken: „Ohne Euch keine Medizin!“ So möchte ich meinem langjährigen Freund seit Grundschultagen Andreas namentlich danken, der jederzeit ein offenes Ohr für meine Probleme während der Anfertigung der Studie hatte. Ein großes Dankeschön gilt auch Judith, die mich während der gesamten Studienzeit mit viel Geduld ununterbrochen unterstützte.

Meine beiden Geschwister Daniela und Martin standen mir zu jedem Zeitpunkt als Ansporn und zum Meinungsaustausch zur Verfügung. Der neutrale Blick einer fachlich nicht direkt involvierten Person und ihre durch mein gesamtes Studium begleitende Motivation waren und sind für mich unschätzbar wertvoll und eine äußerst große Stütze. Die beständige Unterstützung meiner Eltern Eva-Maria und Winfried, ihr unaufhörlicher Zuspruch und ihre große Geduld haben mich zum Arztwerden und Promovieren getragen – Danke!

## 14. Anhang

### A) Einwilligungserklärung der Eltern

|  |  |
|--|--|
| <hr/>  |  |
| <p style="text-align: center;"><b>EINWILLIGUNGSERKLÄRUNG</b><br/>für die Patienten-Information und -Einwilligung<br/>zur Durchführung der Studie:</p>  |  |
| <p style="text-align: center;"><b>„Neurologischer, kognitiver und motorischer Entwicklungsstand,<br/>Verhalten, Lebensqualität und elterliche Belastung<br/>von im Säuglings- / Kleinkindalter herztransplantierten Kindern<br/>im Alter von 5-11 Jahren“</b></p> <hr/>  |  |
| <b>Untersuchungsstelle:</b>  | <ol style="list-style-type: none"><li>1. Kinderherzzentrum Gießen<br/>Feulgenstraße 12<br/>35392 Gießen</li><li>2. Neuropädiatisches Zentrum<br/>Feulgenstraße 10-12<br/>35392 Gießen</li><li>3. Fachbereich 06 (Psychologie, Sportwissenschaft),<br/>Otto-Behaghel-Str. 10<br/>35394 Gießen</li></ol> |
| <b>Untersuchende Ärzte:</b>  | T. Logeswaran, S. Praetorius, PD Dr. A. Hahn   |
| <b>Doktorand:</b>  | M. Müller  |
| <p>Sehr geehrte Eltern, liebe Kinder,</p> <p>wir möchten Sie fragen, ob Ihr Kind und Sie bereit sind, an der nachfolgend beschriebenen klinischen Studie teilzunehmen.</p> <p>Die Untersuchung, die wir durchführen wollen, wurde von der zuständigen Ethikkommission zustimmend bewertet. Diese klinische Prüfung wird in der Kinderklinik Gießen und in der Psychologie und Sportwissenschaft der Justus-Liebig-Universität durchgeführt; es sollen insgesamt 56 Personen daran teilnehmen. Die Studie wird veranlasst und organisiert durch PD Dr. A. Hahn.</p> <p>Die Teilnahme an dieser klinischen Studie ist freiwillig. Sofern Sie nicht an der Studie teilnehmen oder später aus ihr ausscheiden möchten, erwachsen Ihrem Kind und Ihnen daraus keine Nachteile.</p> <p>Sie wurden bereits auf die geplante Studie angesprochen. Der nachfolgende Text soll Ihnen die Ziele und den Ablauf erläutern. Anschließend wird der Doktorand M. Müller und / oder ein Arzt / eine Ärztin des Kinderherzzentrums das Aufklärungsgespräch mit Ihnen führen. Bitte zögern Sie nicht, alle Punkte anzusprechen, die Ihnen unklar sind. Sie werden danach ausreichend Bedenkzeit erhalten, um über Ihre Teilnahme zu entscheiden.</p> |  |
| <hr/>  |  |
| <p style="text-align: center;"><small>Patienten-Information und -Einwilligung</small></p>  |  |
| <p style="text-align: right;"><small>Seite 1 von 5</small></p>   |  |

### **1. Warum wird diese Studie durchgeführt?**

Die Herztransplantation im Kindesalter hat sich als eine Methode der Wahl etabliert, den Kindern nicht nur ein neues, sondern auch ein möglichst normales Leben zu ermöglichen. Dennoch sind betroffene Kinder mit Problemen und Schwierigkeiten konfrontiert, die gesunden Kindern fremd sind. So geben Studien Hinweise darauf, dass herztransplantierte Kinder im Vergleich zu Gesunden Defizite in der neurologischen Entwicklung haben können. Genauere Daten hierüber liegen aber nicht vor. Wir möchten daher möglichst viele Patienten, die in unserem Zentrum eine Herztransplantation erhalten haben, in einer eigenen Studie untersuchen.

Ziel ist es dabei herauszufinden, ob im Vergleich zu herzgesunden Kindern neurologische, motorische und verhaltensspezifische Unterschiede bestehen und welche Einflussfaktoren hierbei eine Rolle spielen. Die Ergebnisse sollen uns dabei helfen, neurologische Defizite möglichst frühzeitig zu erkennen und zu therapieren, um die Lebensqualität der betroffenen Kinder weiter zu verbessern. Im Rahmen der Studien werden verschiedene Untersuchungsverfahren (Intelligenztest, Aufmerksamkeitsstest, neurologische und motorische Statuserhebung) durchgeführt und die Ergebnisse mit einer gesunden Kontrollgruppe verglichen.

### **2. Wie ist der Ablauf der Studie und was muss ich bei Teilnahme beachten?**

Es finden regelmäßige kardiale Verlaufskontrollen immer mittwochs – teilweise auch donnerstags – in der Sprechstunde für herztransplantierte Kinder statt. Die o.g. Untersuchungen sollen im Rahmen dieser Verlaufskontrollen durchgeführt werden, so dass für Sie und Ihr Kind möglichst wenig Mehraufwand entsteht. Hierbei handelt es sich um eine einmalige Erhebung des neurokognitiven Status. Für die Teilnahme der Studie wird eine zusätzliche Zeitspanne von circa zwei Stunden berechnet.

### **3. Welchen persönlichen Nutzen haben mein Kind und ich von der Teilnahme an der Studie?**

Sollten die Ergebnisse der Studie Auffälligkeiten (z.B. Aufmerksamkeitsdefizitsyndrom, motorische Defizite, Fehlbesuchung) ergeben, werden diese mit Ihnen besprochen und Therapiemöglichkeiten erörtert. Gegebenenfalls erfolgt die Anbindung an unser Sozialpädiatrisches Zentrum zur weiteren diagnostischen und therapeutischen Evaluation.

#### 4. Werden mir die Ergebnisse der Studie mitgeteilt?

Sie werden über die Ergebnisse, die in Bezug auf diese Studie bekannt werden, informiert.

#### 5. Was geschieht mit den erhobenen Daten?

Während der Studie werden medizinische Befunde und persönliche Informationen von Ihrem Kind und Ihnen erhoben und in der Prüfstelle in die persönliche Akte niedergeschrieben oder elektronisch gespeichert. Die für die klinische Studie wichtigen Daten werden zusätzlich in pseudonymisierter Form gespeichert, ausgewertet und gegebenenfalls weitergegeben. Pseudonymisiert bedeutet, dass keine Angaben von Namen oder Initialen verwendet werden, sondern nur ein Nummern- und/oder Buchstabencode, evtl. mit Angabe des Geburtsjahres. Die Daten sind gegen unbefugten Zugriff gesichert.

#### 6. Ist mein Kind während der klinischen Prüfung versichert?

Bei der klinischen Studie ist ihr Kind gemäß der Betriebshaftpflichtversicherung des Klinikums versichert. Der Umfang des Versicherungsschutzes ergibt sich aus den Versicherungsunterlagen, die Sie auf Wunsch nach Rücksprache mit der Rechtsabteilung einsehen können (Sekretariat: 0641 – 99 42005).

#### 7. An wen wende ich mich bei weiteren Fragen?

##### Beratungsgespräche an der Untersuchungsstelle

Sie haben stets die Gelegenheit zu weiteren Beratungsgesprächen mit dem auf Seite 1 genannten oder einem anderen untersuchenden Arzt.

**Untersuchungsstelle:**

1. Kinderherzzentrum Gießen  
Feulgenstraße 12  
35392 Gießen
2. Neuropädiatisches Zentrum  
Feulgenstraße 10-12  
35392 Gießen

**Untersuchende Ärzte:** T. Logeswaran, S. Praetorius, PD Dr. A. Hahn  
**Doktorand:** M. Müller

**„Neurologischer, kognitiver und motorischer Entwicklungsstand,  
Verhalten, Lebensqualität und elterliche Belastung  
von im Säuglings- / Kleinkindalter herztransplantierten Kindern  
im Alter von 5-11 Jahren“**

**Einwilligungserklärung**

.....  
Name des Kindes in Druckbuchstaben

geb. am .....

Teilnehmer-Nr. ....

Ich bin in einem persönlichen Gespräch durch den Doktoranden M. Müller und / oder den untersuchenden Arzt / die untersuchende Ärztin des Kinderherzzentrums

.....  
Name der Ärztin/des Arztes

ausführlich und verständlich über die zu prüfende Behandlungsmethode und die Vergleichsmethode sowie über Wesen, Bedeutung, Risiken und Tragweite der klinischen Studie aufgeklärt worden. Ich habe darüber hinaus den Text der Patienteninformation sowie die hier nachfolgend abgedruckte Datenschutzerklärung gelesen und verstanden. Ich hatte die Gelegenheit, mit dem untersuchenden Arzt / Doktorand über die Durchführung der klinischen Studie zu sprechen. Alle meine Fragen wurden zufrieden stellend beantwortet.

Möglichkeit zur Dokumentation zusätzlicher Fragen seitens des Patienten oder sonstiger Aspekte des Aufklärungsgesprächs:

---

---

---

---

---

Ich hatte ausreichend Zeit, mich zu entscheiden.

Mir ist bekannt, dass ich jederzeit und ohne Angabe von Gründen meine Einwilligung zur Teilnahme an der Studie zurückziehen kann (mündlich oder schriftlich), ohne dass meinem Kind oder mir daraus Nachteile für die medizinische Behandlung entstehen.

#### **Datenschutz:**

Mir ist bekannt, dass bei dieser klinischen Prüfung personenbezogene Daten, insbesondere medizinische Befunde, über mein Kind und mich erhoben, gespeichert und ausgewertet werden sollen. Die Verwendung der Angaben über meine Gesundheit und die Gesundheit meines Kindes erfolgt nach gesetzlichen Bestimmungen und setzt vor der Teilnahme an der klinischen Prüfung folgende freiwillig abgegebene Einwilligungserklärung voraus:

1. Ich erkläre mich damit einverstanden, dass im Rahmen dieser klinischen Studie personenbezogene Daten, insbesondere Angaben über die Gesundheit meines Kindes und meiner Gesundheit, erhoben und in Papierform sowie auf elektronischen Datenträgern im Kinderherzzentrum Gießen aufgezeichnet werden. Für die statistische Auswertung dürfen die erhobenen Daten pseudonymisiert (verschlüsselt) weitergegeben werden zur wissenschaftlichen Auswertung an die Arbeitsgruppe der Entwicklungspsychologie der Justus-Liebig-Universität unter Leitung von Prof. Dr. Dr. J. Hennig.
2. Außerdem erkläre ich mich damit einverstanden, dass autorisierte und zur Verschwiegenheit verpflichtete Beauftragte des Verantwortlichen sowie die zuständigen Überwachungsbehörden in die bei dem Doktoranden vorhandenen personenbezogenen Daten meines Kindes und meiner Person, insbesondere der Gesundheitsdaten, Einsicht nehmen, soweit dies für die Überprüfung der ordnungsgemäßen Durchführung der Studie notwendig ist. Für diese Maßnahme entbinde ich den Doktoranden M. Müller von der ärztlichen Schweigepflicht.
3. Ich bin bereits darüber aufgeklärt worden, dass mein Kind und ich jederzeit die Teilnahme an der klinischen Prüfung beenden kann. Im Falle eines solchen Widerrufs meiner Einwilligung, an der Studie teilzunehmen, erkläre ich mich damit einverstanden, dass die bis zu diesem Zeitpunkt gespeicherten Daten weiterhin verwendet werden dürfen, soweit dies erforderlich ist, um sicherzustellen, dass schutzwürdige Interessen meines Kindes nicht beeinträchtigt werden. Falls ich meine Einwilligung, an der Studie teilzunehmen, widerrufe, müssen alle Stellen, die personenbezogenen Daten, insbesondere Gesundheitsdaten, gespeichert haben, unverzüglich prüfen, inwieweit die gespeicherten Daten zu dem vorgenannten Zweck noch erforderlich sind. Nicht mehr benötigte Daten sind unverzüglich zu löschen.
4. Ich erkläre mich damit einverstanden, dass die Daten meines Kindes und meine Daten nach Beendigung oder Abbruch der Studie zehn Jahre aufbewahrt werden. Danach werden die personenbezogenen Daten gelöscht, soweit nicht gesetzliche, satzungsmäßige oder vertragliche Aufbewahrungsfristen entgegenstehen.

**Ich erkläre mich bereit,  
an der oben genannten klinischen Studie  
freiwillig teilzunehmen.**

Ein Exemplar der Patienten-Information und -Einwilligung habe ich erhalten. Ein Exemplar verbleibt im Prüfzentrum.

.....  
Name des Kindes in Druckbuchstaben

.....  
Datum

.....  
Unterschrift eines Elternteils

Ich habe das Aufklärungsgespräch geführt und die Einwilligung des Patienten eingeholt.

.....  
Doktorand oder Name des Arztes/der Ärztin in Druckbuchstaben

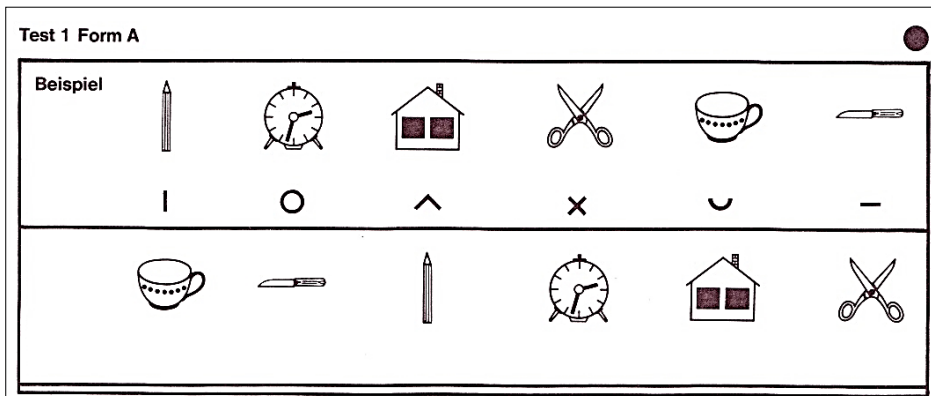
.....  
Datum

.....  
Unterschrift des aufklärenden Doktoranden,  
des Prüfarztes oder der Prüferärztin

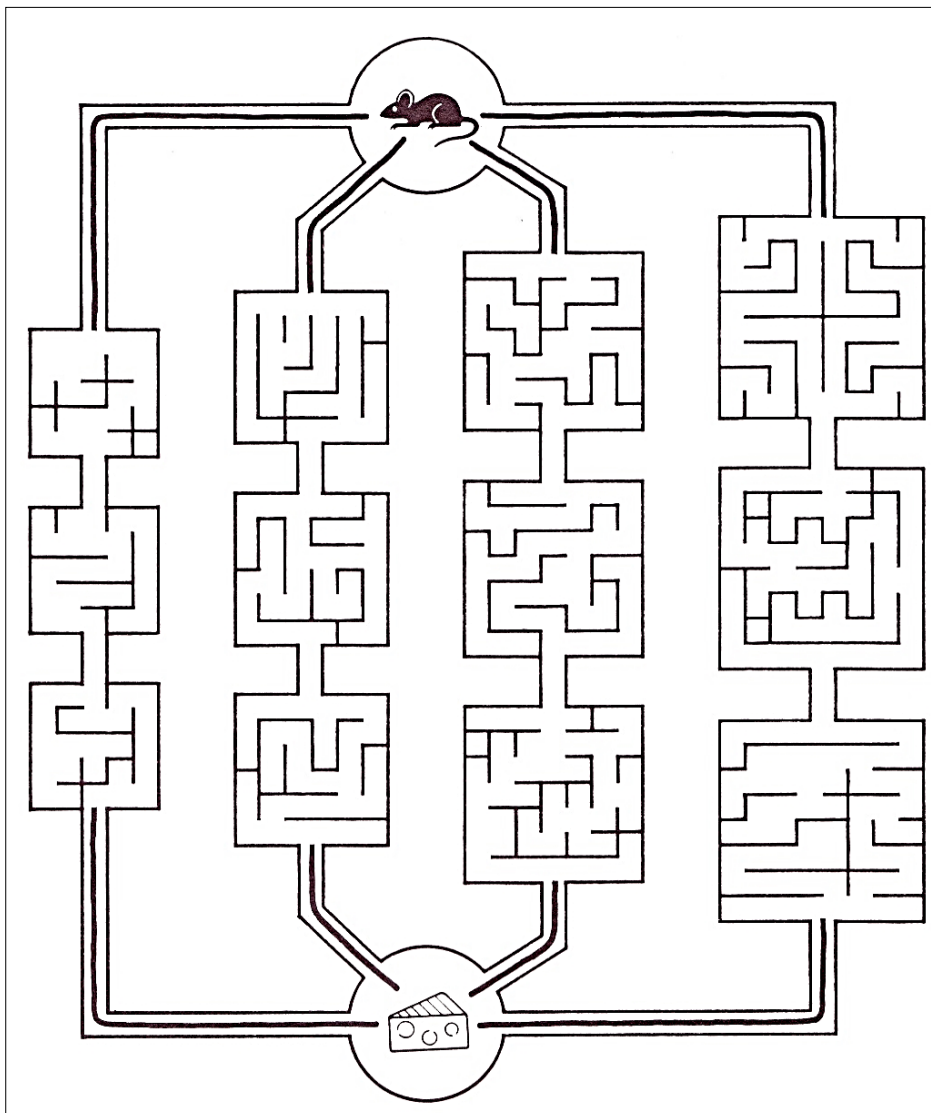


## B) Testaufbauten und exemplarische Aufgaben


### CFT 1 - Aufgabe 1 „Substitutionen“:







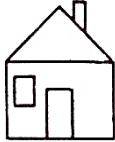
### CFT 1 - Aufgabe 2 „Labyrinth“:


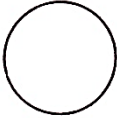
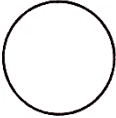




**CFT 1 - Aufgabe 3 „Klassifikationen“:**



Test 3 Form A

**Beispiele**




















**CFT 1 - Aufgabe 4 „Ähnlichkeiten“:**


Test 4 Form A





























**Beispiele**

|   |  |
|---|--|
|   |           |
|  |      |

**CFT 1 - Aufgabe 5 „Matrizen“:**

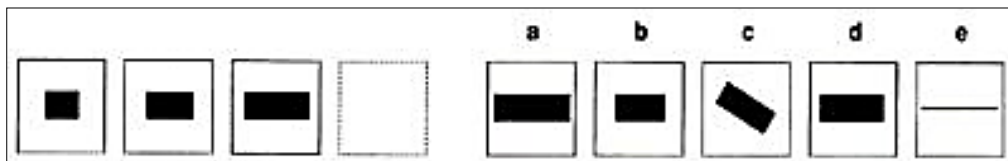

Test 5 Form A

**Beispiele**

|   |  |   |   |  |   |
|---|--|---|---|--|---|
| <table border="1" style="border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 50%; text-align: center;">  </td> <td style="width: 50%; text-align: center;">  </td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">  </td> <td style="text-align: center;"> <div style="border: 1px dashed black; width: 40px; height: 40px; margin: 0 auto;"></div> </td> </tr> </table> |       |  |  | <div style="border: 1px dashed black; width: 40px; height: 40px; margin: 0 auto;"></div> | <div style="display: flex; justify-content: space-around; align-items: center;"> <div style="border: 1px solid black; width: 40px; height: 40px; display: flex; align-items: center; justify-content: center;">  </div> <div style="border: 1px solid black; width: 40px; height: 40px; display: flex; align-items: center; justify-content: center;">  </div> <div style="border: 1px solid black; width: 40px; height: 40px; display: flex; align-items: center; justify-content: center;">  </div> <div style="border: 1px solid black; width: 40px; height: 40px; display: flex; align-items: center; justify-content: center;">  </div> <div style="border: 1px solid black; width: 40px; height: 40px; display: flex; align-items: center; justify-content: center;">  </div> </div> |
|    |       |   |   |  |   |
|    | <div style="border: 1px dashed black; width: 40px; height: 40px; margin: 0 auto;"></div> |   |   |  |   |
| <table border="1" style="border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 50%; text-align: center;">  </td> <td style="width: 50%; text-align: center;">  </td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">  </td> <td style="text-align: center;"> <div style="border: 1px dashed black; width: 40px; height: 40px; margin: 0 auto;"></div> </td> </tr> </table> |       |  |  | <div style="border: 1px dashed black; width: 40px; height: 40px; margin: 0 auto;"></div> | <div style="display: flex; justify-content: space-around; align-items: center;"> <div style="border: 1px solid black; width: 40px; height: 40px; display: flex; align-items: center; justify-content: center;">  </div> <div style="border: 1px solid black; width: 40px; height: 40px; display: flex; align-items: center; justify-content: center;">  </div> <div style="border: 1px solid black; width: 40px; height: 40px; display: flex; align-items: center; justify-content: center;">  </div> <div style="border: 1px solid black; width: 40px; height: 40px; display: flex; align-items: center; justify-content: center;">  </div> <div style="border: 1px solid black; width: 40px; height: 40px; display: flex; align-items: center; justify-content: center;">  </div> </div> |
|    |       |   |   |  |   |
|    | <div style="border: 1px dashed black; width: 40px; height: 40px; margin: 0 auto;"></div> |   |   |  |   |

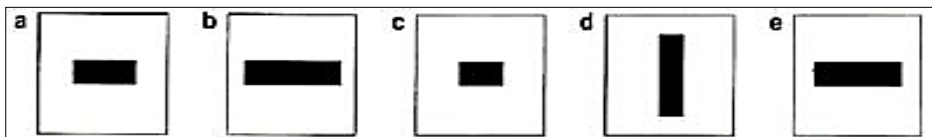
**CFT 20-R - Aufgabe 1 „Reihenfortsetzen“:**

„Welches Bild setzt die Reihe richtig fort?“



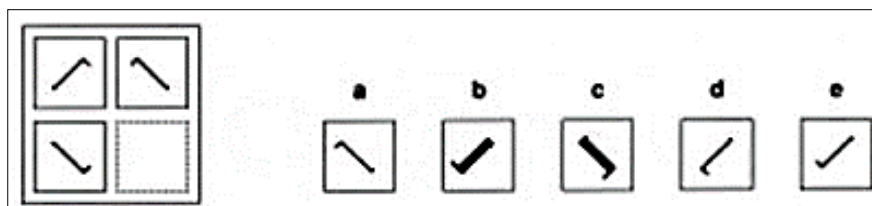
**CFT 20-R - Aufgabe 2 „Klassifikation“:**

„Welches Bild passt nicht in die Reihe?“



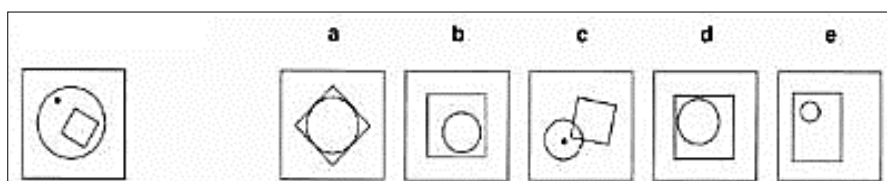
**CFT 20-R - Aufgabe 3 „Matrizen“:**

„Welches Bild gehört hinein?“



**CFT 20-R - Aufgabe 4 „Topologien“:**

„In welches Bild kann der Punkt ähnlich wie im Beispiel eingesetzt werden?“



**d2-R – Testaufbau:**

| <b><u>Testbogen mit 789 Zeichen (14 Zeilen mit jeweils 57 Zeichen)</u></b> |  |
|--|--|
| Zeichen  | d mit 1 – 4 Strichen   |
|  | p mit 1 – 2 Strichen   |
| Zielobjekt   | d's mit 2 Strichen<br>(→ 3 verschiedene Zielobjekte)   |
| Distraktoren   | insgesamt 10 verschiedene:<br>- d's mit 1/3/4 Strichen (ober- und unterhalb)<br>- p's mit 1/2 Strichen (ober- und unterhalb) |
| Bearbeitungszeit   | 20 Sekunden / Zeile,<br>→ insgesamt 4 Minuten 40 Sekunden  |

**d2-R – Beispiele der Kurzanleitung:**

|  |  |
|--|--|
| <b>Jedes d, das zwei Striche hat, durchstreichen!</b>  | <b>Nicht durchstreichen:</b>   |
| <div style="display: flex; justify-content: space-around; align-items: flex-start;"> <div style="text-align: center;">             " d<br/>2 Striche <i>oben</i> </div> <div style="text-align: center;">             d<br/>2 Striche <i>unten</i> </div> <div style="text-align: center;">             d<br/>1 Strich <i>oben</i><br/>1 Strich <i>unten</i> </div> </div> | <div style="display: flex; justify-content: space-around; align-items: flex-start;"> <div style="text-align: center;">             d mit weniger oder<br/>mehr als 2 Strichen:<br/>" d<br/>" d<br/>" d<br/>" d<br/>" d           </div> <div style="text-align: center;">             p, egal mit wie<br/>vielen Strichen:<br/>p<br/>" p<br/>" p<br/>" p<br/>" p           </div> </div> |



**Übung 1:** Jedes d mit 2 Strichen (weiße Felder) durchstreichen!

" d p d d d d d d d p p d d d d d p p d d d d d p "

**Übung 2:** Nun ohne Hilfe jedes d mit 2 Strichen durchstreichen!

" d p d p d d p d d d p d d d p p d d p d p d "

**Untersuchungsbogen zur Erhebung des neurologischen Status:**

|   |   |
|---|---|
|   |   |
| UNIVERSITÄTSKLINIKUM<br>GIESSEN UND MARBURG   |   |
| <p align="center"><b><u>Neurologische Statuserhebung in Anlehnung an das Protokoll nach Touwen (1979)</u></b></p>   |   |
| <p><b>Ausführende/r Arzt/Ärztin:</b></p>  |   |
| <p><b>Name + Geburtsdatum Kind:</b></p>   |   |
| <p><b><u>Durchführung:</u></b></p>  |   |
| <p><b>Hirnnerven:</b></p>   |   |
| <p><i>II</i><br/>         Visus<br/>         Gesichtsfeld (Perimetrie)</p>  | <p>- Visus nicht erkennbar herabgesetzt<br/>         - fingerperimetrisch unauffällig</p>   |
| <p><i>III / IV / VI</i><br/>         Bulbusmotorik<br/>         Augenmuskelparesen<br/>         Blickparesen<br/>         Doppelbilder</p>                            | <p>- unauffällige Bulbo- + Pupillomotorik<br/>         - keine<br/>         - keine<br/>         - keine<br/>         - Lidspalten seitengleich</p> |
| <p><i>V</i><br/>         Nervenaustrittspunkte</p>  | <p>- frei / nicht druckschmerzhaft<br/>         - Gesichtssensibilität ungestört</p>  |
| <p><i>VII</i><br/>         Paresen</p>  | <p>- keine<br/>         - Gesichtsmuskulatur mimisch + willkürlich intakt</p>   |
| <p><i>VIII</i><br/>         Hörminderung<br/>         Schwindel</p>   | <p>- Gehör beiderseits nicht erkennbar beeinträchtigt<br/>         - kein</p>   |
| <p><i>IX / X</i><br/>         Gaumensegel<br/>         Schluckstörungen<br/>         Uvula</p>  | <p>- keine Deviation / seitengleich innerviert<br/>         - anamnestisch keine Schluckstörungen<br/>         - Uvula mittelständig</p>            |
| <p><i>XI</i><br/>         Schulterheben<br/>         Kopfwendung</p>  | <p>- unauffällig</p>  |
| <p><i>XII</i><br/>         Beweglichkeit<br/>         Atrophien<br/>         Faszikulationen</p>  | <p>- unauffällig</p>  |

1



|  |   |
|--|---|
| <b>Pupillen</b>  | <ul style="list-style-type: none"> <li>- <i>isokor, symmetrisch, mittelweit</i></li> <li>- <i>prompte Reaktion auf Lichteinfall (direkt / konsensual)</i></li> <li>- <i>prompte Reaktion Naheinstellung (Konvergenz)</i></li> </ul>   |
| <b>Nystagmus</b>   | - <i>kein</i>   |
| <b>Grobe Kraft:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Hände</li> <li>- obere Extremität</li> <li>- Schultermuskulatur</li> <li>- Füße</li> <li>- untere Extremität</li> </ul>                           | <ul style="list-style-type: none"> <li>- <i>seitengleich 5/5</i></li> <li>- <i>seitengleich 5/5</i></li> <li>- <i>seitengleich 5/5</i></li> <li>- <i>seitengleich 5/5</i></li> <li>- <i>seitengleich 5/5</i></li> </ul>   |
| <b>Motorik:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Tonus</li> <li>- Spastik</li> <li>- Rigor</li> <li>- Atrophien</li> <li>- Kontrakturen</li> <li>- Tremor</li> <li>- Kloni</li> </ul>                  | <ul style="list-style-type: none"> <li>- <i>seitengleich, symmetrisch</i></li> <li>- /</li> <li>- /</li> <li>- /</li> <li>- /</li> <li>- /</li> <li>- /</li> </ul>  |
| <b>Reflexe:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- BSR</li> <li>- TSR</li> <li>- PSR</li> <li>- ASR</li> <li>- Babinski</li> <li>- BHR</li> </ul>  | <ul style="list-style-type: none"> <li>- <i>prompt, seitengleich, mittellebhaft</i></li> <li>- <i>prompt, seitengleich, mittellebhaft</i></li> <li>- <i>prompt, seitengleich, mittellebhaft</i></li> <li>- <i>prompt, seitengleich, mittellebhaft</i></li> <li>- <i>negativ</i></li> <li>- <i>intakt</i></li> </ul> |
| <b>Sensibilität:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- obere Extremität</li> <li>- untere Extremität</li> </ul>   | <ul style="list-style-type: none"> <li>- <i>unauffällig</i></li> <li>- <i>unauffällig</i></li> </ul>  |
| <b>Koordination:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Intentionstremor (Finger-Nase-Versuch, Augen offen / geschlossen)</li> <li>- Diadochokinese</li> <li>- Romberg</li> <li>- Unterberger</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>- <i>FNV unauffällig</i></li> <li>- <i>Eudiadochokinese</i></li> <li>- <i>i.O.</i></li> <li>- <i>i.O.</i></li> </ul>   |



**Gleichgewicht:**

- |                      |                      |
|----------------------|----------------------|
| - Hackengang         | - <i>unauffällig</i> |
| - Seiltänzerengang   | - <i>unauffällig</i> |
| - Zehengang          | - <i>unauffällig</i> |
| - Einbeinstand       | - <i>unauffällig</i> |
| - monopedales Hüpfen | - <i>unauffällig</i> |

**Studien-Einordnung:**

- 1 = *unauffällig*  
2 = *auffällig (z.B. Hemiparesa, Tetraparesa, etc.)*



## C) Aufbau und exemplarischer Ausschnitt der Elternfragebögen

### CBCL / 4-18 – 1. Seite des 2. Teils:

Es folgt eine Liste von Eigenschaften und Verhaltensweisen, die bei Kindern und Jugendlichen auftreten können. Nach jeder Eigenschaft finden Sie die Ziffern 0, 1, 2. Beantworten Sie bitte für jede Eigenschaft, ob sie jetzt oder innerhalb der letzten 6 Monate bei Ihrem Kind zu beobachten war. Wenn diese Eigenschaft genau so oder häufig zu beobachten war, kreuzen Sie die Ziffer 2 an, wenn die Eigenschaft etwas oder manchmal auftrat, die Ziffer 1, wenn Sie für Ihr Kind nicht zutrifft, die Ziffer 0. Beantworten Sie bitte alle Fragen so gut Sie können, auch wenn Ihnen einige für Ihr Kind unpassend erscheinen.

**0 = nicht zutreffend**      **1 = etwas oder manchmal zutreffend**      **2 = genau oder häufig zutreffend**  
(soweit bekannt)

- |   |   |
|---|---|
| 1. Verhält sich zu jung für sein/ihr Alter ..... 0 1 2  | 33. Fühlt oder beklagt sich, dass niemand ihn/sie liebt..... 0 1 2  |
| 2. Leidet unter Heuschnupfen oder anderen Allergien; bitte beschreiben: ..... 0 1 2   | 34. Glaubt, andere wollen ihm/ihr etwas antun..... 0 1 2  |
| 3. Streitet oder widerspricht viel ..... 0 1 2  | 35. Fühlt sich wertlos oder unterlegen..... 0 1 2   |
| 4. Hat Asthma..... 0 1 2  | 36. Verletzt sich häufig ungewollt, neigt zu Unfällen ..... 0 1 2   |
| 5. Bei Jungen: verhält sich wie ein Mädchen<br>Bei Mädchen: verhält sich wie ein Junge..... 0 1 2                                     | 37. Gerät leicht in Raufereien, Schlägereien ..... 0 1 2  |
| 6. Entleert den Darm außerhalb der Toilette, kotet ein ..... 0 1 2  | 38. Wird viel gehänselt ..... 0 1 2   |
| 7. Gibt an, schneidet auf..... 0 1 2  | 39. Hat Umgang mit anderen, die in Schwierigkeiten geraten..... 0 1 2   |
| 8. Kann sich nicht konzentrieren, kann nicht lange aufpassen..... 0 1 2   | 40. Hört Geräusche oder Stimmen, die nicht da sind; bitte beschreiben: ..... 0 1 2  |
| 9. Kommt von bestimmten Gedanken nicht los; bitte beschreiben: ..... 0 1 2  |   |
| 10. Kann nicht stillsitzen, ist unruhig oder überaktiv ..... 0 1 2  | 41. Ist impulsiv oder handelt, ohne zu überlegen..... 0 1 2   |
| 11. Klammert sich an Erwachsene oder ist zu abhängig ..... 0 1 2  | 42. Ist lieber allein als mit anderen zusammen..... 0 1 2   |
| 12. Klagt über Einsamkeit..... 0 1 2  | 43. Lügt, betrügt oder schwindelt..... 0 1 2  |
| 13. Ist verwirrt oder zerstreut..... 0 1 2  | 44. Kaut Fingernägel ..... 0 1 2  |
| 14. Weint viel ..... 0 1 2  | 45. Ist nervös oder angespannt ..... 0 1 2  |
| 15. Ist roh zu Tieren oder quält sie ..... 0 1 2  | 46. Hat nervöse Bewegungen oder Zuckungen (betrifft nicht die unter 10 erwähnte Zappeligkeit); bitte beschreiben: ..... 0 1 2   |
| 16. Ist roh oder gemein zu anderen oder schüchtert sie ein ..... 0 1 2  | 47. Hat Alpträume ..... 0 1 2   |
| 17. Hat Tagträume oder ist gedankenverloren ..... 0 1 2   | 48. Ist bei anderen Kindern/Jugendlichen nicht beliebt..... 0 1 2   |
| 18. Verletzt sich absichtlich oder versucht Selbstmord..... 0 1 2   | 49. Leidet an Verstopfung..... 0 1 2  |
| 19. Verlangt viel Beachtung..... 0 1 2  | 50. Ist zu furchtsam oder ängstlich ..... 0 1 2   |
| 20. Macht seine/ihre eigenen Sachen kaputt ..... 0 1 2  | 51. Fühlt sich schwindelig..... 0 1 2   |
| 21. Macht Sachen kaputt, die den Eltern, Geschwistern oder anderen gehören..... 0 1 2   | 52. Hat zu starke Schuldgefühle..... 0 1 2  |
| 22. Gehorcht nicht zu Hause ..... 0 1 2   | 53. Ißt zu viel ..... 0 1 2   |
| 23. Gehorcht nicht in der Schule ..... 0 1 2  | 54. Ist immer müde ..... 0 1 2  |
| 24. Ißt schlecht ..... 0 1 2  | 55. Hat Übergewicht ..... 0 1 2   |
| 25. Kommt mit anderen Kindern/Jugendlichen nicht aus..... 0 1 2   | 56. Hat folgende Beschwerden ohne bekannte körperliche Ursachen:<br>a) Schmerzen (außer Kopf- oder Bauchschmerzen) ..... 0 1 2<br>b) Kopfschmerzen ..... 0 1 2<br>c) Übelkeit ..... 0 1 2<br>d) Augenbeschwerden (ausgenommen solche, die durch Brille korrigiert sind); bitte beschreiben: ..... 0 1 2<br>e) Hautausschläge oder andere Hautprobleme ..... 0 1 2<br>f) Bauchschmerzen oder Magenkrämpfe ..... 0 1 2<br>g) Erbrechen ..... 0 1 2<br>h) andere Beschwerden; bitte beschreiben..... 0 1 2 |
| 26. Scheint sich nicht schuldig zu fühlen, wenn er/sie sich schlecht benommen hat ..... 0 1 2   |   |
| 27. Ist leicht eifersüchtig..... 0 1 2  |   |
| 28. Ißt oder trinkt Dinge, die nicht zum Essen oder Trinken geeignet sind; bitte beschreiben: (keine Süßigkeiten angeben) ..... 0 1 2 |   |
| 29. Fürchtet sich vor bestimmten Tieren, Situationen oder Plätzen (Schule ausgenommen); bitte beschreiben: ..... 0 1 2                |   |
| 30. Hat Angst, in die Schule zu gehen ..... 0 1 2   |   |
| 31. Hat Angst, etwas Schlimmes zu denken oder zu tun ..... 0 1 2  |   |
| 32. Glaubt, perfekt sein zu müssen ..... 0 1 2  |   |



## SF-36 – 1. Seite:

Monika Bullinger und Inge Kirchberger

## Fragebogen zum Allgemeinen Gesundheitszustand SF 36

Fremdbeurteilungsbogen

Zeitfenster 4 Wochen

In diesem Fragebogen geht es um Ihre Beurteilung des Gesundheitszustandes des Patienten bzw. der Patientin. Der Bogen ermöglicht es, im Zeitverlauf nachzuvollziehen, wie er bzw. sie sich fühlt und wie er bzw. sie im Alltag zurechtkommt.

Bitte beantworten Sie jede der (grau unterlegten) Fragen, indem Sie bei den Antwortmöglichkeiten die Zahl ankreuzen, die am besten auf den Patienten/die Patientin zutrifft.

|  | Ausgezeichnet | Sehr gut | Gut | Weniger gut | Schlecht |
|--|---------------|----------|-----|-------------|----------|
| 1. Wie würden Sie den Gesundheitszustand des Patienten/der Patientin im allgemeinen beschreiben? | 1             | 2        | 3   | 4           | 5        |

|  | Derzeit viel besser | Derzeit etwas besser | Etwa wie vor einem Jahr | Derzeit etwas schlechter | Derzeit viel schlechter |
|--|---------------------|----------------------|-------------------------|--------------------------|-------------------------|
| 2. Im Vergleich zum vergangenen Jahr, wie würden Sie den derzeitigen Gesundheitszustand des Patienten/der Patientin beschreiben? | 1                   | 2                    | 3                       | 4                        | 5                       |

|   |                         |                         |                                     |
|---|-------------------------|-------------------------|-------------------------------------|
| Im folgenden sind einige Tätigkeiten beschrieben, die der Patient/die Patientin vielleicht an einem normalen Tag ausüben.                 |                         |                         |                                     |
| Ist der Patient/die Patientin durch seinen/ihren derzeitigen Gesundheitszustand bei diesen Tätigkeiten eingeschränkt? Wenn ja, wie stark? | Ja, stark eingeschränkt | Ja, etwas eingeschränkt | Nein, überhaupt nicht eingeschränkt |
| 3.a <b>anstrengende Tätigkeiten</b> , z.B. schnell laufen, schwere Gegenstände heben, anstrengenden Sport treiben                         | 1                       | 2                       | 3                                   |
| 3.b <b>mittelschwere Tätigkeiten</b> , z.B. einen Tisch verschieben, staubsaugen, kegeln, Golf spielen                                    | 1                       | 2                       | 3                                   |
| 3.c Einkaufstaschen heben oder tragen   | 1                       | 2                       | 3                                   |
| 3.d <b>mehrere</b> Treppenabsätze steigen   | 1                       | 2                       | 3                                   |
| 3.e <b>einen</b> Treppenabsatz steigen  | 1                       | 2                       | 3                                   |
| 3.f sich beugen, knien, bücken  | 1                       | 2                       | 3                                   |
| 3.g <b>mehr als 1 Kilometer</b> zu Fuß gehen  | 1                       | 2                       | 3                                   |
| 3.h <b>mehrere</b> Straßenkreuzungen weit zu Fuß gehen  | 1                       | 2                       | 3                                   |
| 3.i <b>eine</b> Straßenkreuzung weit zu Fuß gehen   | 1                       | 2                       | 3                                   |
| 3.j sich baden oder anziehen  | 1                       | 2                       | 3                                   |

**SF-36 – Dimensionen („Gesundheitskonzepte“) und Itemanzahl zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (133):**

| Dimension                                       | Itemanzahl | Inhalt  |
|---|------------|---|
| <i>Körperliche Funktionsfähigkeit (KÖFU)</i>    | 10         | Ausmaß des Gesundheitszustandes, mit welchem körperliche Aktivitäten wie Selbstversorgung, Gehen, Treppensteigen, Bücken, Heben und mittelschwere oder anstrengende Tätigkeiten beeinträchtigt werden                                 |
| <i>Körperliche Rollenfunktion (KÖRO)</i>        | 4          | Ausmaß des körperlichen Gesundheitszustandes, mit dem die Arbeit oder andere tägliche Aktivitäten beeinträchtigt werden, z.B. weniger Arbeiten als gewöhnlich oder Einschränkungen und Schwierigkeiten bei Ausführung von Aktivitäten |
| <i>Körperliche Schmerzen (SCHM)</i>             | 2          | Ausmaß von Schmerzen und deren Einfluss auf Aktivitäten, sowohl innerhalb als auch außerhalb des Hauses   |
| <i>Allgemeine Gesundheitswahrnehmung (AGES)</i> | 5          | Persönliche Beurteilung der Gesundheit, einschließlich des aktuellen Gesundheitszustandes, sowie zukünftige Erwartungen und allgemeine Widerstandsfähigkeit gegenüber Erkrankungen  |
| <i>Vitalität (VITA)</i>                         | 4          | Gegenüberstellung von dem Gefühl der Lebenskraft und Energie entgegen Müdigkeit und Erschöpftsein   |
| <i>Soziale Funktionsfähigkeit (SOFU)</i>        | 2          | Ausmaß der körperlichen Gesundheit auf soziale Aktivitäten und soziales Verhalten   |
| <i>Emotionale Rollenfunktion (EMRO)</i>         | 3          | Ausmaß von psychisch-emotionalen Problemen auf die Arbeit oder andere tägliche Aktivitäten; u.a. weniger Zeit aufbringen, weniger arbeiten und weniger sorgfältig arbeiten wie üblich   |
| <i>Psychisches Wohlbefinden (PSYC)</i>          | 5          | Allgemeine psychische Gesundheit, einschließlich Depression, Angst, emotionale und verhaltensbezogene Kontrolle   |
| <i>Veränderung der Gesundheit</i>               | 1          | Beurteilung des aktuellen Gesundheitszustandes im Vergleich zum vergangenen Jahr  |

**Fragebogen zur Erfassung des sozioökonomischen Status, von Schulform, Fördermaßnahmen und familiärer Situation:**



**Fragebogen zur Erfassung des sozioökonomischen Status**

Für das Gelingen der Studie benötigen wir außerdem folgende Informationen:

**Information über Sie:**

**Schulabschluss Vater:**

- ☐ ... ohne Schulabschluss
- ☐ ... Volks-/Hauptschulreife
- ☐ ... Mittlere Reife
- ☐ ... Fachabitur
- ☐ ... Abitur
- ☐ ... Fachhochschulabschluss
- ☐ ... Hochschulabschluss

**Schulabschluss Mutter:**

- ☐ ... ohne Schulabschluss
- ☐ ... Volks-/Hauptschulreife
- ☐ ... Mittlere Reife
- ☐ ... Fachabitur
- ☐ ... Abitur
- ☐ ... Fachhochschulabschluss
- ☐ ... Hochschulabschluss

**derzeitige (Berufs-)Tätigkeit Vater:**

- ☐ ... ganztags im eigenen Haushalt tätig
- ☐ ... ganztags erwerbstätig
- ☐ ... halbtags oder stundenweise erwerbstätig
- ☐ ... Schüler
- ☐ ... Student
- ☐ ... in Berufsausbildung
- ☐ ... Rentner / im Ruhestand
- ☐ ... z.Zt. arbeitslos

**derzeitige (Berufs-)Tätigkeit Mutter:**

- ☐ ... ganztags im eigenen Haushalt tätig
- ☐ ... ganztags erwerbstätig
- ☐ ... halbtags oder stundenweise erwerbstätig
- ☐ ... Schülerin
- ☐ ... Studentin
- ☐ ... in Berufsausbildung
- ☐ ... Rentnerin / im Ruhestand
- ☐ ... z.Zt. arbeitslos



Familienstatus:

- ☐ ... ledig
- ☐ ... in fester Beziehung
- ☐ ... verlobt
- ☐ ... verheiratet
- ☐ ... verwitwet
- ☐ ... geschieden
- ☐ ... keine Angabe

Häusliche Erziehung:

- ☐ ... alleinerziehend
- ☐ ... nicht alleinerziehend
- ☐ ... sonstige Hilfe:

Fördermaßnahmen:

- ☐ ... keine
- ☐ ... Physiotherapie
- ☐ ... Ergotherapie
- ☐ ... Logopädie
- ☐ ... Medizinische Trainingstherapie
- ☐ ... Psychologische Betreuung
- ☐ ... sonstige:

Schwerbehindertenausweis:

- ☐ ... ja
- ☐ ... nein

Weitere Kinder:

- ☐ ... ja:  
Anzahl Töchter und Alter: .....  
Anzahl Söhne und Alter: .....
- ☐ ... nein

Integrationsplatz:

- ☐ ... ja
- ☐ ... nein

Schulart:

- ☐ ... Grundschule - Regelschule
- ☐ ... Lernförderschule
- ☐ ... Schule für Körperbehinderte
- ☐ ... Sprachförderschule
- ☐ ... Hauptschule
- ☐ ... Realschule
- ☐ ... Gymnasium
- ☐ ... sonstige:

## D) Testpsychologische Diagnostik und Fragebögen der gesunden, nicht-herztransplantierten Kinder

**Tabelle 23: Testergebnisse des Kontrollkollektivs hinsichtlich der selektiven Aufmerksamkeit und Motorik (n = 28)**

| Test<br>(Anz.<br>Kinder) | Zielvariable                     | Mittelwert | Median | Spannweite | Klinik (Anzahl, Prozent)   |                    |
|--------------------------|----------------------------------|------------|--------|------------|----------------------------|--------------------|
|                          |                                  |            |        |            | grenzwertig<br>(PR 6 – 15) | auffällig<br>(≤ 5) |
| KKA<br>(13)              | PR                               | 92,3       | 100    | 50 – 100   | 0                          | 0                  |
| d2-R<br>(15)             | PR Sorgfalt<br>(Fehlerprozent %) | 77,3       | 82     | 31 – 100   | 0                          | 0                  |
|                          | PR Tempo<br>(BZO)                | 53,6       | 46     | 12 – 99    | 1<br>(6,7 %)               | 0                  |
|                          | PR Konzentration<br>(KL)         | 60,7       | 58     | 18 – 99    | 0                          | 0                  |
| M-ABC-2<br>(28)          | PR<br>Geschicklichkeit           | 76,6       | 84     | 37 – 99,6  | 0                          | 0                  |
|                          | PR<br>Ballfertigkeiten           | 58,2       | 50     | 2 – 99,9   | 0                          | 1<br>(3,6 %)       |
|                          | PR<br>Balance                    | 66,1       | 69     | 16 – 98    | 0                          | 0                  |
|                          | PR<br>Gesamt                     | 75,4       | 84     | 25 – 99,6  | 0                          | 0                  |

**Tabelle 24: Ergebnisse des Elternfragebogens CBCL/4-18 im Kontrollkollektiv (n = 28)**

| Kategorie                            | Mittelwert | Median | Spannweite | Anz. (%)<br>grenzwertig | Anz. (%)<br>auffällig |
|--------------------------------------|------------|--------|------------|-------------------------|-----------------------|
| <i>Gesamt</i>                        | 54,9       | 54,5   | 38 – 80    | 6<br>(21,4 %)           | 2<br>(7,1 %)          |
| <i>Internalisierend</i>              | 54,9       | 54,5   | 38 – 71    | 2<br>(7,1 %)            | 5<br>(17,9 %)         |
| <i>Externalisierend</i>              | 52,2       | 50,5   | 41 – 75    | 2<br>(7,1 %)            | 3<br>(10,7 %)         |
| <i>Soziale Probleme</i>              | 54,1       | 50     | 50 – 68    | 2<br>(7,1 %)            | 0                     |
| <i>Aufmerksam-<br/>keitsprobleme</i> | 54,2       | 51     | 50 – 72    | 0                       | 1<br>(3,6 %)          |

**Tabelle 25: Ergebnisse des Elternfragebogens SF-36 im Kontrollkollektiv (n = 28)**

| <b>Subskala:</b>     | Mittelwert | Median | Minimum | Maximum |
|----------------------|------------|--------|---------|---------|
| <i>KÖFU</i>          | 99,6       | 100    | 95      | 100     |
| <i>KÖRO</i>          | 100        | 100    | 100     | 100     |
| <i>SCHM</i>          | 94,9       | 100    | 51      | 100     |
| <i>AGES</i>          | 90,4       | 94,5   | 57      | 100     |
| <i>VITA</i>          | 82,7       | 85     | 50      | 100     |
| <i>SOFU</i>          | 97,8       | 100    | 75      | 100     |
| <i>EMRO</i>          | 94,1       | 100    | 0       | 100     |
| <i>PSYC</i>          | 84,4       | 88     | 52      | 100     |
| <b>Summenskalen:</b> |            |        |         |         |
| <i>KSK</i>           | 57,3       | 57,8   | 51,6    | 64,9    |
| <i>PSK</i>           | 55,0       | 56,9   | 27,9    | 63,2    |

## E) Vorlage zur Ergebnismitteilung an die Kinder und Eltern



Hallo Familie ...,

anbei übersende ich Ihnen die Auswertung der Ergebnisse von ..., die wir im Rahmen unserer Studie „Neurologischer und kognitiver Entwicklungsstand von im Säuglings- / Kleinkindalter herztransplantierten Kindern im Alter von 5 - 11 Jahren“ erhoben haben.

Wie schon am Telefon erwähnt, sind alle Ergebnisse „Momentaufnahmen“: Hierbei ist es wichtig, die folgenden Werte nicht über zu interpretieren und Ihr Kind nicht in eine „Schublade“ einzuordnen, wozu man leider leicht durch die numerischen Ergebnisse verführt wird.

Hinzu kommt, dass wir für Studienzwecke relativ ökonomische Tests verwendet haben, die keinen Anspruch auf Vollständigkeit haben; vielmehr können sie als „Richtwerte“ genutzt werden. Gerade der anfänglich genutzte Intelligenztest erfasst beispielsweise keine Anteile der sprachlichen Intelligenz, sondern konzentriert sich auf nonverbale Problemstellungen.

Nicht zu vergessen sind außerdem zum einem die nicht optimalen Bedingungen, unter denen Ihr Kind die Tests durchgeführt hat, zum anderen die Tagesform, welche ebenfalls ein großer Faktor für das Abschneiden ist.

Prinzipiell gilt, dass Sie selbst Ihr Kind natürlich viel besser einschätzen können, als dies durch eine „auf dem Papier geduldige Zahl“ geschehen kann.

Im Folgenden habe ich Ihnen die Ergebnisse dennoch als „Zahlenwerte“ mitgeschickt, ergänzt durch kleine „Legenden“, mit denen Sie das Ergebnis für sich selbst besser einordnen können. Diese Legenden beruhen auf Einordnungen der Testmanuale und sind repräsentativ für zumeist gleichaltrige, aber gesunde (also nicht herztransplantierte) Kinder.

Ebenfalls hilfreich zu kennen ist folgender Begriff:

### **Prozentrang (abgekürzt: PR):**

Der Prozentrang ist ein statistischer Wert, welcher die Position der individuellen Leistung Ihres Kindes innerhalb einer Vergleichsgruppe (nicht herztransplantierte Kinder) kennzeichnet. Er gibt an, wie viele Kinder / Personen der Vergleichsgruppe gleich gut oder schlechter abgeschnitten haben. Die Skala reicht hierbei von 0 - 100. Wurde beispielsweise ein PR von 50 erreicht, so bedeutet dies, dass 50 % der gleichaltrigen Kinder genauso gut oder schlechter die Aufgaben bearbeitet haben. Umgekehrt haben 50 % ein besseres Ergebnis erzielt.

Ein weiteres Beispiel: Hat Ihr Kind einen PR = 30 erzielt, dann bearbeiten 30 % der Kinder des gleichen Alters den Test genauso gut oder schlechter; wiederum umgekehrt: 70 % wären in diesem Fall „besser“.





UNIVERSITÄTSKLINIKUM  
GIESSEN UND MARBURG



Wie schon geschrieben: Lassen Sie sich bitte nicht durch evtl. niedrigere Werte beunruhigen. Diese müssen nicht von ausschlaggebender Bedeutung sein. Bei Fragen können Sie mich gerne jederzeit kontaktieren:

Matthias Müller  
Mühläckerring 2  
35396 Gießen - Wieseck  
Telefon: 0641 - 950 89 889  
Handy: 0151 - 19 47 63 37  
Mail: [muellerma@gmx.net](mailto:muellerma@gmx.net)  
Mail Uni: [matthias.e.mueller@med.uni-giessen.de](mailto:matthias.e.mueller@med.uni-giessen.de)

Auch besteht die Möglichkeit, sich bei unserem betreuenden Psychologen - Dipl.-Psych. K. Reinhardt, Sozialpädiatrisches Zentrum (SPZ) UKGM Gießen - eingehender beraten zu lassen. Seine Durchwahl im Uniklinikum Gießen ist:

- Tel.: 0641 - 985 43653

Falls Sie an einer solchen weiterführenden Beratung Interesse haben, wäre es gut, wenn Sie sich vorher kurz bei mir melden könnten, damit ich Hr. Reinhardt die Ergebnisse Ihres Kindes nochmals übermitteln kann.

Nochmals vielen Dank für die Teilnahme an unserer Studie und Ihre Geduld. Es tut uns sehr leid, dass sich die Auswertungen so lange verzögert haben und wir Ihnen nicht eher Bescheid sagen konnten.

Wir sind sehr froh, dass wir noch weitere Patienten mit in unser Kollektiv aufnehmen konnten und so auf eine Anzahl von 28 herztransplantierten Kindern gekommen sind. Momentan werden durch den Fachbereich 06 (Psychologie, Sportwissenschaft) der Justus-Liebig-Universität Gießen die Daten des Vergleichskollektivs - nicht-herztransplantierte Kinder, die streng nach Alter, Geschlecht und sozioökonomischen Status parallelisiert wurden - ausgewertet. Wir sind sehr stolz, eine sehr genaue Parallelisierung erreicht zu haben, da es eine solche Studie (in dieser Form) bisher noch nicht gegeben hat.

Die noch ausstehenden Ergebnisse Ihrer (Eltern-)Fragebögen und das Ergebnis des Vergleichs mit diesem Kollektiv nicht herztransplantierte Kinder versuchen wir Ihnen nach Auswertung aller Daten mitzuteilen. Da dies jedoch die Bearbeitung einer Vielzahl von Variablen und die zusätzliche Erfassung von medizinischen Risikofaktoren beinhaltet, wird sich die statistische Ausarbeitung leider auf kommendes Jahr und evtl. sogar auf übernächstes Jahr ausdehnen - hierbei bitten wir Sie wiederum um die Ihnen leider schon bekannte „Geduld“.

Viele Grüße und bis bald,

Matthias Müller      Dipl.-Psych. Klaus Reinhardt      Thushiha Logeswaran      PD Dr. Andreas Hahn



### Neurologischer und kognitiver Entwicklungsstand von im Säuglings- / Kleinkindalter herztransplantierten Kindern im Alter von 5 - 11 Jahren

#### Persönliches Ergebnis ... (\*...):

- **1.a) CFT 1 (Intelligenztest):**
  - Erfassung wesentlicher Anteile des allgemeinen intellektuellen Niveaus (Grundintelligenz) im Sinne der general fluid ability nach Cattell
  - Bestimmung der Fähigkeit des Kindes, in neuartigen Situationen und anhand von sprachfreiem, figuralen Material Denkprobleme zu erfassen, Beziehungen herzustellen, Regeln zu erkennen, Merkmale zu identifizieren und rasch wahrzunehmen
  - der Test gibt also darüber Aufschluss, bis zu welchem Komplexitätsgrad Ihr Kind bereits in der Lage ist, insbesondere nonverbale Problemstellungen zu erfassen und zu lösen
  - **Altersnorm:**
    - **Gesamttestwert:**
      - IQ:
      - Prozentrang (PR):
      - T-Wert:
      - Legende:
    - **Untertestwert 1:**
      - Schnelligkeit der Wiedergabe von optischen Wahrnehmungen, Voraussicht im Denken
        - = sogenannte Speedtests → Bearbeitungszeit wird als Leistung bewertet
      - IQ:
      - PR:
      - T-Wert:
      - Legende:
    - **Untertestwert 2:**
      - beziehungsstiftendes Denken, Erkennen von Regelmäßigkeiten und Gesetzmäßigkeiten
        - = sogenannte Powertests → eine möglichst hochwertige Lösung ist gefordert
      - IQ:
      - PR:
      - T-Wert:
      - Legende:



- **1.b) CFT 20-R (Intelligenztest):**
  - Erfassung wesentlicher Anteile des allgemeinen intellektuellen Niveaus (Grundintelligenz) im Sinne der general fluid ability nach Cattell bzw. Spearman
  - Bestimmung der Fähigkeit des Kindes, in neuartigen Situationen und anhand von sprachfreiem, figuralen Material Denkprobleme zu erfassen, Beziehungen herzustellen, Regeln zu erkennen, Merkmale zu identifizieren und rasch wahrzunehmen
  - der Test gibt also darüber Aufschluss, bis zu welchem Komplexitätsgrad Ihr Kind bereits in der Lage ist, insbesondere nonverbale Problemstellungen zu erfassen und zu lösen
  - **Altersnorm:**
    - IQ:
    - PR:
    - Legende:
  - **Legende:**
    - $\geq 130$ : sehr bzw. extrem hoch
    - 115 - 129: hoch bzw. sehr hoch
    - 100 - 114: oberer Mittelbereich
    - 85 - 99: unterer Mittelbereich
    - 70 - 84: schwach
    - $< 70$ : sehr schwach
    - **Schularten - Richtwerte:**
      - Gymnasium: Richtwerte:  $\geq 110$
      - Realschule: Richtwerte: 100 - 110
      - Hauptschule: Richtwerte: 85 - 100
      - Förderschule: Richtwerte:  $\leq 85$  bzw. 80
- **2.) KKA (Aufmerksamkeitstest):**
  - = Kaseler-Konzentrationsaufgabe für 3- bis 8-jährige
  - = Entwicklungs- und Leistungstest für 3 - 8-jährige Kinder, der die selektive Aufmerksamkeit erfasst
  - Auswertung mit oberster Altersgrenze (bis 8 Jahre)
  - vollständige Bearbeitung (100 %)
  - PR =
    - → ...



- 3.) d2-R (Aufmerksamkeits- + Konzentrationstest):
  - *Sorgfalt / Genauigkeit:*
    - SW: ---
    - PR: ---
    - Legende: *N<sup>...</sup>*
  - *Schnelligkeit / Arbeitstempo:*
    - SW: ---
    - PR: ---
    - Legende: *N<sup>...</sup>*
  - *Arbeitsstil (Interpretation der Kombination aus Genauigkeit ↔ Arbeitstempo):*
    -
  - *Konzentrationsfähigkeit:*
    - SW: ---
    - PR: ---
    - Legende: *N<sup>...</sup>*
  - *Legende:*

Tabelle 11: Vorschlag zur Verbalisierung von Testergebnissen

| Bereichsbezeichnung | Grenze          | Standardwerte | Prozentanteil |
|---------------------|-----------------|---------------|---------------|
| sehr hoch           | untere          | 116           | 6,7           |
| hoch                | obere<br>untere | 115<br>106    | 24,2          |
| durchschnittlich    | obere<br>untere | 105<br>95     | 38,3          |
| niedrig             | obere<br>untere | 94<br>85      | 24,2          |
| sehr niedrig        | obere           | 84            | 6,7           |

Anmerkung: Die Summe von f% ergibt rundungsbedingt nicht exakt 100%.



- **4.) M-ABC-2 (Motorik-Test):**
  - = Movement Assessment Battery For Children-2
  - Erfassung des Entwicklungsstands im Bereich der Motorik und der fein- + grobmotorischen Koordinationsfähigkeit
  - *Skala Handgeschicklichkeit:*
    - PR =
    - „...“
  - *Skala Ballfertigkeit:*
    - PR =
    - „...“
  - *Skala Balance:*
    - PR =
    - „...“
  - Gesamttestwert:
    - SW =
    - PR =
    - „...“
  - *Legende:*
    - PR:
      - ≤ 5: motorisch erhebliche Beeinträchtigung / therapiebedürftig
      - 6 - 15: kritischer Übergangsbereich, abklärungsbedürftig
      - ≥ 16: altersentsprechende Entwicklung, Leistung im normalen Bereich
  - → in dem genutzten Motorik-Test konnten keinerlei Auffälligkeiten diagnostiziert werden; bezogen auf die einzelnen Skalen besteht außerdem momentan kein zwingend erforderlicher Förderbedarf
- **5.) Neurologische Untersuchung:**
  -

- **6.) Elternfragebogen CBCL:**
  - Syndromskalen:
    - **gesamt:**
      - RW =
      - T =
      - Legende =
    - **internalisierend:**
      - RW =
      - T =
      - Legende =
    - **externalisierend:**
      - RW =
      - T =
      - Legende =
    - **soziale Probleme:**
      - RW =
      - T =
      - Legende =
    - **Aufmerksamkeitsprobleme:**
      - RW =
      - T =
      - Legende =

Aus den Ergebnissen ergeben sich folgende Empfehlungen:

- **Schule:**
  - ...
- **sonstige:**
  - ...

Bei Interesse Kontaktmöglichkeit:

- Dipl.-Psych. K. Reinhardt, Sozialpädiatrisches Zentrum (SPZ) UKGM Gießen:
  - Tel.: 0641 / 985 43653